

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ODYOLOJİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUS TANILI ERİŞKİN
HASTALARDA VHİT, C-VEMP, O-VEMP İLE VESTİBÜLER
SİSTEM DEĞERLENDİRİLMESİ**

HAZIRLAYAN

CEYDA NUR ŞENOL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA - 2021

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ODYOLOJİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUS TANILI ERİŞKİN
HASTALARDA VHİT, C-VEMP, O-VEMP İLE VESTİBÜLER
SİSTEM DEĞERLENDİRİLMESİ**

HAZIRLAYAN

CEYDA NUR ŞENOL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. IŞILAY ÖZ

ANKARA - 2021

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Odyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Ceyda Nur Şenol tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21/01/2021

Tez Adı: Tip 1 Diyabetes Mellitus Tanılı Erişkin Hastalarda VHIT , C-VEMP , O-VEMP ile Vestibüler Sistem Değerlendirilmesi

Tez Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu)

İmza

ONAY

Enstitü Müdürü

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 05 / 01 / 2021

Öğrencinin Adı, Soyadı: Ceyda Nur Şenol

Öğrencinin Numarası:

Anabilim Dalı: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Programı: Odyoloji Tezli Yüksek Lisans

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı:

Tez Başlığı: Tip 1 Diyabetes Mellitus tanılı erişkin hastalarda VHIT, C-VEMP, O-VEMP ile vestibüler sistem değerlendirilmesi

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 49 sayfalık kısmına ilişkin, 05 / 01 / 2021 tarihinde tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %16'dır. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:

ONAY

Tarih: / /

Öğrenci Danışmanı Unvan, Ad, Soyad, İmza:

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında bana her türlü desteği sağlayan, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen ayrıca tecrübelerinden yararlanırken bana karşı göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı tez danışmanım değerli hocam Sn. Doç. Dr. Işıl ÖZ'e çok teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca bana göstermiş oldukları ilgi ve yardımlarından dolayı değerli hocalarım, Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Levent N. ÖZLÜOĞLU'na, Sn. Prof. Dr. Hatice Seyra ERBEK'e, Sn. Prof. Dr. Selim Sermed ERBEK'e, Sn. Prof. Dr. Adnan Fuat BÜYÜKLÜ'ye, Sn. Doç. Dr. Evren HIZAL'a, Sn. Doç. Dr. Arzu TÜZÜNER'e teşekkür ederim.

Klinik deneyimlerini benimle paylaşan, güler yüzlerini benden hiç esirgemeyen Uzm. Ody. Özge KALE'ye ve Uzm. Ody. Cevahir TURAY'a teşekkür ederim.

Bu zorlu ve stresli süreçte bana duydukları güvenleri ile beni motive eden, yanımda olan dostlarıma ve Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi B servisinde çalışan hemşire, asistan ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan biricik aileme en içten duygularıyla çok teşekkür ederim.

Ceyda Nur ŞENOL

ÖZET

Ceyda Nur Şenol, Tip 1 Diyabetes Mellitus tanılı erişkin hastalarda VHIT, C-VEMP, O-VEMP ile vestibüler sistem değerlendirilmesi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı. Ankara, 2021

Amaç: Bu çalışmada amacımız tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) tanılı erişkin hastalar ve kontrol grubu katılımcılarda VHIT, C-VEMP, O-VEMP testlerini karşılaştırarak, diyabetli hasta grubunda periferik vestibüler sistemin etkilenip etkilenmediğini incelemektir.

Yöntem: Bu çalışma 2020 yılında, 18-50 yaş arasındaki Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'na başvuran 21 kontrol grubu ve Endokrinoloji Bölümü'ne başvuran Tip 1 DM tanılı 20 hasta grubu katılımcısıyla Otoloji kliniğinde yürütüldü. Katılımcılara, detaylı Kulak Burun Boğaz muayenesinden sonra timpanometri, VHIT, C-VEMP, O-VEMP testleri yapıldı.

Bulgular: Çalışma kapsamındaki 41 katılımcının 23'ü kadın, 18'i erkekti. Sağlıklı kontrol grubun yaş ortalaması $31,14 \pm 7,38$, hasta grubunun yaş ortalaması ise $29,8 \pm 8,50$ olarak hesaplanmıştır. Tip 1 DM hastalarının kontrol grubuyla C-VEMP P1, N1 latanslarını karşılaştırdığımızda hasta grubun P1 ve N1 latanslarında uzamış sonuçlar elde ettik. Sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Buna ek olarak C-VEMP amplitüdlerinde ve VHIT, O-VEMP testlerinin hem latans hem de amplitüd sonuçlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç: Hasta grup C-VEMP latanslarındaki gecikmeler doğrultusunda sakkül makülası ve/veya inferior vestibüler sinir yolağının etkilenmiş olduğunu düşünmekteyiz. Literatür bilgileri ve sonuçlarımız değerlendirildiğinde tip 1 DM hastalarında vestibüler sistem değerlendirilmesi ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Anahtar Kelimeler: video baş itme testi, vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller, tip 1 diabetes mellitus.

ABSTRACT

Ceyda Nur Senol, Vestibular system evaluation by VHIT, C-VEMP, O-VEMP in adult patients with Type 1 Diabetes Mellitus. Baskent University, Institute of Health Sciences Department M. Sc. Thesis in Audiology. Ankara, 2021

Objective: The aim of this study is comparing the VHIT, C-VEMP, O-VEMP tests of adult patients with type 1 diabetes mellitus (DM) and control group volunteers were examined whether the peripheral vestibular system is affected in the diabetic patient group.

Methods: This study was conducted in the Otology clinic in 2020 with 21 control group who applied to Başkent University Department of Otorhinolaryngology and 20 patient group participants with Type 1 DM who applied to the Department of Endocrinology. After a detailed Ear Nose Throat examination, Tympanometry, VHIT, C-VEMP, O-VEMP tests were performed to all participants.

Results: Of the 41 participants in the study, 23 were women and 18 were men. The average age of the healthy control group was $31,14 \pm 7,38$ and the average age of the patient group was $29,8 \pm 8,50$. When we compared C-VEMP P1, N1 latencies of type 1 DM patients with the control group, we obtained prolonged results in the P1 and N1 latencies of the patient group. A statistically significant difference was found between the results ($p < 0,05$). In addition, no statistically significant difference was found between the groups in the amplitudes of C-VEMP and the latency and amplitude results of VHIT and O-VEMP tests.

In Conclusion, we think that the saccule macula and / or the inferior vestibular nerve pathway are affected due to the delay in the patient group C-VEMP lattices. When the literature information and our results are evaluated, we think that more comprehensive studies are needed on the evaluation of the vestibular system in type 1 DM patients.

Key words: video head impulse test, vestibular evoked myogenic potentials, type 1 diabetes mellitus.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Diabetes Mellitus (DM).....	3
2.1.1. Diabetes Mellitusun tanımı.....	3
2.1.2. Diabetes Mellitusun tanısı ve sınıflandırması.....	3
2.1.3. Diabetes Mellitusun komplikasyonları	5
2.1.4.Tip 1 Diabetes Mellitus.....	6
2.1.4.a.Otoimmün kaynaklı tip 1 DM (Tip 1A DM)	6
2.1.4.b.İdiopatik Tip 1 DM (Tip 1B DM).....	6
2.1.4.c.Epidemiyoloji.....	6
2.1.4.d.Tanı	7
2.1.4.e.Etiyopatogenez.....	8
2.1.4.f.Klinik belirti ve bulgular	8
2.1.4.g.Tedavi	9
2.2.Vestibüler Sistem.....	10
2.2.1.Vestibüler sistem embriyolojisi.....	10
2.2.2.Vestibüler sistem anatomi ve fizyolojisi.....	11
2.2.2.a.Periferik vestibüler sistem	12
2.2.2.a.1.Semisirküler kanallar	12
2.2.2.a.2.Otolit organlar.....	15
2.2.2.b.Santral vestibüler sistem.....	18
2.2.2.b.1.Vestibülo oküler refleks	19
2.2.2.b.2.Otolit-oküler bağlantılar	24
2.2.2.b.3.Görsel ve somatosensöriyel sistem	24

2.2.2.b.4.Vestibülospinal yollar.....	25
2.2.2.b.5.Serebellar vestibüler bağlantılar	26
2.2.3.Vestibüler sistemin değerlendirilmesi	26
2.2.3.a.Vestibüler fonksiyon testleri	26
2.2.3.a.1.Vestibüler uyarılmış myojenik potansiyeller (VEMP).....	27
2.2.3.a.2.Video baş itme testi (VHIT).....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
4.BULGULAR.....	39
5.TARTIŞMA.....	43
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	49
KAYNAKLAR.....	50

TABLÖLER LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri.....	4
Tablo 2. Tip 1 diyabetin ADA'ya göre evrelemesi.....	9
Tablo 3. Katılımcıların ortalama yaş ve cinsiyet sonuçları	39
Tablo 4. Kontrol ve tip 1 DM tanılı grup arasında kan sonuçları analizi.....	39
Tablo 5. C-VEMP sonuçlarının kontrol ve diyabetli gruba göre analizi.....	40
Tablo 6. O-VEMP sonuçlarının kontrol ve diyabetli gruba göre analizi.....	41
Tablo 7. Gruplar arası VHIT test analizi.....	41
Tablo 8. HbA1c ve C-VEMP analizi.....	42
Tablo 9. C-VEMP ve kan değerleri arasında korelasyon analizi.....	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. SSK'ın yönü.....	13
Şekil 2. Vestibüler titreşim tüylü hücreler.....	15
Şekil 3. Otokonya ile utrikül makülü	16
Şekil 4. Vestibüler refleks yolları.....	21
Şekil 5. Ekstraoküler kaslar.....	22
Şekil 6. Göz hareketleri ve ilgili ekstraoküler kaslar.....	22
Şekil 7. Lateral SSK'ı göz kaslarına bağlayan yollar	23
Şekil 8. Anterior SSK'ı göz kaslarına bağlayan yollar	23
Şekil 9. Posterior SSK'ı göz kaslarına bağlayan yollar.....	24
Şekil 10. Dört farklı uyaran tarafından oluşan servikal uyartılmış potansiyeller.....	29
Şekil 11. AC tone burst ve BC AFz minishaker tone burst uyaranla elde edilen O-VEMP.....	30
Şekil 12. Sol kulakta ses uyarını ile oluşan C-VEMP, O-VEMP ve uyarının iletildiği yollar	31
Şekil 13. VHIT testinde lateral kanallar için hasta ve klinisyen konumu.....	35
Şekil 14. VHIT testinde vertikal kanallar için hasta ve klinisyen konumu	35
Şekil 15. O-VEMP elektrot yerleşimi ve hasta pozisyonu	36
Şekil 16. C-VEMP için elektrot yerleşimi ve hasta pozisyonu.....	37

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

μV	mikrovolt
AC	hava yolu iletimli
ADA	Amerikan diyabet derneği
AN	akustik nöroma
APG	açlık plazma glukoza
A-SSK	anterior yarım daire kanalı
BC	kemik yolu iletimli
BPPV	benign paroksimal pozisyonel vertigoyu
BV	bilateral vestibülopati
C-VEMP	servikal vestibüler uyarılmış potansiyeller
DM	Diabetes mellitus
DNP	diyabetik nöropati
DVN	inen (veya spinal) vestibüler nükleus
ENG	elektronistagmografi
EOG	elektrookülografi
HbA1c	hemogloblin A1c
H-SSK	horizontal yarım daire kanalı
IDF	uluslararası diyabet federasyonu
IO	inferior oblique
LVN	lateral vestibüler nükleus
MD	Meniere hastalığı
MLF	medial longitudinal fasciculus
ms	milisaniye
MS	multiple skleroz
MSS	merkezi sinir sistemi
MVN	medial vestibüler nükleus
OGTT	oral glukoz tolerans testi
O-VEMP	oküler vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller
P-SSK	posterior yarım daire kanal
SKM	Sternokleidomastoid
SPV	yavaş faz hızı
SSK	semisirküler kanallar
SSKD	superior semisirküler kanal dehissansı
VCR	vestibulocollic refleksi
VHIT	video baş itme testi
VM	vestibüler migren
VN	vestibüler nörit
VNG	videonistagmografi
VOR	vestibülo-oküler refleksi
VS	vestibüler schwannom

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (1). Diabetes mellitus, ana bulgusu kronik hiperglisemidir (2). Kronik hiperglisemi, göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarları başta olmak üzere çeşitli organlarda uzun süreli hasar, işlev bozukluğu ve yetmezlik ile ilişkilidir (3). Glikoz metabolizmasındaki değişiklikler vestibüler ve işitsel semptomlara neden olmaktadır. Bittar vd. metabolik olarak çok aktif olan iç kulak fizyolojisini glikoz metabolizmasının önemli ölçüde etkilediğini bildirmişlerdir (3). Hipergliseminin neden olduğu metabolik stresin sakküldeki tip 1 saç hücrelerinin kaybına ve vestibulokoklear sinirde miyelin kaybına neden olduğu gösterilmiştir (4).

İç kulakta denge fonksiyonunu yerine getirmekle görevli duysal hücreler bulunmaktadır. Bu hücrelerin genel özellikleri uyarıyı algıladıklarında hücre depolarizasyonu sonrası ilişkili oldukları sinir hücrelerine elektriksel uyarıları göndermektir (5). Denge reseptörleri her iki kulakta semisirküler kanal ampullasında ve otolit organlar olarak da adlandırılan utrikülus ve sakkülus makülasında yerleşiktir. Semisirküler kanallar açısal, otolit organlar ise statik eğilme ve dinamik doğrusal hızlanmalara karşı duyarlıdır. Vücut dengesinin sağlanmasında aynı zamanda vestibüler sistemin, oküler ve proprioseptif sistemle koordineli çalışması gerekmektedir (6).

Video baş itme testi (VHIT) semisirküler kanalların, vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel testi ise otolit organların değerlendirilmesinde kullanılan testlerdir. (7). Doğal uyarı kullanımı, kolay ve hızlı bir şekilde uygulanabilmesi, hastanın uyumu ve vestibüler lezyonları göstermede yüksek duyarlılığı nedeniyle video baş itme testi popüler hale gelmiş ve kullanımı yaygınlaşmıştır (8). Oküler vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (O-VEMP) son on yılda, dinamik otolit (ağırlıklı olarak utriküler) fonksiyonu değerlendirilmesi için, sternokleidomastoid (SKM) kasından elde edilen servikal vestibüler uyarılmış potansiyeller (C-VEMP) ise sakkül fonksiyonların değerlendirilmesi için güncel olarak kullanılan klinik testlerdir (9).

Tip 1 DM'nin vestibüler sisteme etkisi daha önce sadece C-VEMP testi kullanılarak araştırılmıştır. Bu çalışmada amacımız tip 1 DM tanılı erişkin hastalarda VHIT, C-VEMP, O-VEMP testleri ile periferik vestibüler sistemin etkilenip etkilenmediğini incelemektir.

Araştırmanın hipotezleri:

H0: Erişkin bir hastada tip 1 DM varlığı vestibüler sistemi etkiler.

H1: Erişkin bir hastada tip 1 DM varlığı vestibüler sistemi etkilemez.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

DM ilk kez antik Mısır papirüslerinde geçmiş olup, milattan önce 1500’lü yıllar olan bu zamanda, fazla idrar yapılan, idrar yoluyla şeker kaybedilen bir hastalık olarak belirtilmiştir. Kapadokyalı Aretaeus (80-138) bu hastalığa diabetes adını vermiştir (10). “Diabetes” kelimesinin yanına 18. yüzyılda William Cullen tatlı ve ballı manasına gelen “mellitus”u eklemiştir (11). Diabetes antik Yunancada “sifon” anlamına gelir ve aşırı idrar yapımını anlatır. Mellitus ise yine Yunancada “bal” anlamına gelen “mel” kelimesinden geliştirilmiştir (12). 1815 yılında Chevreul idrardaki bu şekerin “glikoz” olduğunu belirtmiş, Claude Bernard ise 19. yüzyılda glikozun karaciğerde glikojen şeklinde depolandığını saptamıştır (11). Langerhans, 1860’ta pankreas adacıklarını tespit etmiştir. Claud Bernard 1875’te diyabetin nörohormonal mekanizmasını açıklamıştır. V. Mering ve Minkowski 1889’da pankreotektomiyiyle diyabet oluşumunu ortaya koymuşlar böylece şeker hastalığının merkez organını tanımlamışlardır. 1922’den sonra Best ve Banting insülini keşfederek hastalığın tedavisine yeni boyutlar kazandırmışlardır. 2000 yıl önce tarif edildiğinden bu yana DM, etiyoloji ve sağaltımında sürekli değişimler gösteren bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (13).

2.1.1. Diabetes Mellitusun tanımı

Diabetes mellitus, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (1).

2.1.2. Diabetes Mellitusun tanısı ve sınıflandırması

Diabetes mellitus tanısı dört yöntemle konulabilir. Bunlar; açlık plazma glukozu (APG), 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saat plazma glukozu, diyabet semptomları ile birlikte rastgele plazma glukozu ve hemoglobin A1c (HbA1c)’dir (Tablo 1).

Tablo 1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri*(1).

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	–
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	–
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	–	–	–	–
HbA1C**	≥%6.5 (≥48mmol/mol)	–	–	–	%5.7-6.4 (39- 47mmol/mol)
* Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya hekzokinaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. **Standardize metodlarla ölçülmelidir. DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu					

Sınıflandırma

Diabetes Mellitusta, American Diabetes Association (ADA)'nın yapmış olduğu sınıflandırma aşağıda gösterildiği şekildedir (14).

1. Tip 1 Diabetes Mellitus (İnsüline bağımlı diabetes mellitus)

a) İmmunolojik

b) İdiyopatik

2. Tip 2 Diabetes Mellitus (İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus)

İnsülin direnci veya insülin sekresyon defektinin ön planda olduğu tip

3. Diğer Spesifik Tipler

Örneğin monojenik diyabet sendromları (yenidoğan diyabeti ve genç yaş başlangıçlı diyabet), ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibroz ve pankreatit gibi) ve ilaç veya kimyasal kaynaklı diyabet (HIV / AIDS tedavisinde glukokortikoid kullanımı gibi) veya organ naklinden sonra ortaya çıkan diyabet sayılabilir.

4. Gestasyonel Diabetes Mellitus

2.1.3. Diabetes Mellitusun komplikasyonları

Diyabetin akut ve kronik komplikasyonları aşağıda sıralanmıştır (15).

1. Akut (Metabolik) Komplikasyonlar:

- a) Diyabetik ketoasidoz
- b) Hiperosmolor non-ketotik durum
- c) Laktik asidoz koması
- d) Hipoglisemi koması

2. Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonlar:

a) Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

b) Mikrovasküler Komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

3. Diğer Kronik Komplikasyonlar:

- Diyabetik ayak
- Erektile disfonksiyon ve diğer seksüel fonksiyon bozuklukları
- Gastrointestinal problemler
- Kemik ve mineral metabolizma bozuklukları
- Psikolojik problemler ve psikiyatrik bozukluklar.

2.1.4. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diabetes mellitus; genelde küçük çocuklarda daha sık görülen, insülin üreten pankreasın beta hücrelerinin otoimmün veya otoimmün olmayan nedenlerle yıkımı sonucu gelişen, insülin eksikliği ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (16).

2.1.4.a. Otoimmün kaynaklı tip 1 Diabetes Mellitus (Tip 1A Diabetes Mellitus)

Daha önce insüline bağımlı diyabet, tip 1 diyabet veya gençlik başlangıçlı diyabet terimleriyle ifade edilen, diyabetli olanların yalnızca %5-10'unu oluşturan bu diyabet formu, β - pankreas hücrelerinin yıkımı sonucunda oluşur. Bu diyabet formunda, β - hücresi yıkım oranı oldukça değişkendir, özellikle bebekler ve çocuklarda hızlı, yetişkinlerde yavaştır. Özellikle çocuklar ve ergenlerde hastalığın ilk belirtisi olarak ketoasidoz ile karşılaşırız. Diğerlerinde enfeksiyon veya diğer stres varlığında hızla şiddetli hiperglisemi ve / veya ketoasidoza dönüşebilen orta derecede açlık hiperglisemisi vardır (14).

2.1.4.b. İdiopatik tip 1 Diabetes Mellitus (Tip 1B Diabetes Mellitus)

Bazı tip 1 diyabet türlerinin bilinen bir etiyolojisi yoktur. Tip 1 diyabet hastalarının sadece küçük bir kısmı bu kategoriye girer ve çoğu Afrika veya Asya kökenlidir. Bu hastalarda kalıcı insülinopeni vardır ve ketoasidoza eğilimlidirler ancak hücre otoimmünitesine dair hiçbir kanıt yoktur. Bu formdan etkilenen hastalarda episodik diyabetik ketoasidoz oluşur ve bu episodik ketoasidoz periyotları arasında değişik derecede insülin eksikliği görülür (14).

2.1.4.c. Epidemiyoloji

Diyabet global açıdan da giderek artan çok büyük bir sorun haline gelmiştir. 2019'da küresel diyabet prevalansının %9,3 (463 milyon kişi) olacağı, 2030'da %10,2'ye (578 milyon) ve 2045'te %10,9'a (700 milyon) yükseleceği tahmin edilmektedir (17). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2000 yılından bu yana diyabetin ulusal, bölgesel ve küresel oluşumunu rapor etmektedir. 2009 yılında 285 milyon kişinin diyabet (T1D ve kombine T2D) olduğu tahmin edilmiştir. Bu sayı 2011 yılında 366 milyona, 2013 yılında 382 milyona, 2015 yılında 415 milyona ve 2017 yılında 425 milyona çıkmıştır (17). Ülke düzeyinde 2019'da en çok diyabetle yaşayan insanlar sırasıyla Çin (116 milyon), Hindistan (77 milyon) ve Amerika Birleşik Devletleri (31 milyon). 2030'da Çin, Hindistan ve

Amerika Birleşik Devletleri sırasıyla 140, 101 ve 34 milyon diyabet hastası ile listenin başında kalmaya devam edeceği öngörülmüyor (17).

Toplamda 20 yaşından küçük 1.110.100 çocuk ve ergenin dünya çapında tip 1 diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. Yılda yaklaşık 98.200 çocuk ve 15 yaşın altındaki ergenin tip 1 diyabet tanısı aldığı tahmin edilmektedir ve bu tahmini sayı, yaş aralığı 20 yaşın altında tutulduğunda 128.900'e çıkmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), en yüksek tip 1 diyabet sayısının Avrupada ve Kuzey Amerika ve Karayiplerde tahmini sırasıyla 162.600 ve 121.400 olduğunu göstermiştir. Hindistan, Amerika Birleşik Devletleri ve Brezilya, mevcut ve yeni tanılanmış tip 1 diyabetli en fazla sayıda çocuk ve ergene (0-14 yaş) sahiptir. Yılda 100.000 kişi başına düşen insidans açısından, Finlandiya (62.3), İsveç (43.2) ve Kuveyt (41.7), tip 1 diyabet (0-14 yaş) insidans oranlarının en yüksek olduğu ülkelerdir (18).

Türkiye’de 1997-1998 yıllarında Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I’e (TURDEP-I) göre 20-80 yaş grubunda diyabet sıklığı %7,2 olarak saptanmıştır. 2010 yılında yapılan TURDEP-II ‘ye göre ise bir önceki çalışmadaki %7,2 olan diyabet sıklığı oranı %90 artarak %13,7’e yükselmiştir (19). Türkiye’de her yıl ortalama 1500-1700 çocuğa tip 1 Diabetes Mellitus tanısı konulduğu tahmin edilmektedir (20).

2.1.4.d.Tanı

Geleneksel tanımlamalar tip 1 diyabeti juvenil başlangıçlı olarak sınıflandırsa da hastalık her yaşta ortaya çıkabilir ve vakaların %50'ye kadarı yetişkinlikte ortaya çıkar (21). Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'nin tip 1 ve tip 2 diyabet için tanı kriterleri aynıdır (Tablo 1) ve tip 1 diyabet tanısını doğrulamak için pankreas otoantikörlerinin ölçümü yapılmaktadır (22).

Tip 1 diyabet polidipsi, poliüri, enürezis, enerji eksikliği, aşırı yorgunluk, polifaji, ani kilo kaybı, yavaş iyileşen yaralar, tekrarlayan enfeksiyonlar ve şiddetli dehidrasyon ve diyabetik ketoasidoz ile bulanık görme gibi semptomlara neden olabilir (23). Pankreas otoantikörleri, tip 1 diyabetin karakteristiğidir. Son derece hassas laboratuvar ölçümleri, tanı anında otoantikörlü bireylerin ~%98'ini yakalar (22). Tip 1 diyabet, temel olarak T hücresi aracılı inflamatuvar yanıt (insülitüs) ve ayrıca humoral (B hücresi) yanıt yoluyla pankreas β hücrelerinin otoimmün yıkımından kaynaklanır. Pankreas adacık hücrelerine

karşı otoantikörlerin varlığı, bu antikörlerin hastalığın patogenezindeki rolü net olmasa da, tip 1 diyabetin ayırt edici özelliğidir. Bu otoantikörler arasında adacık hücresi otoantikörleri ve insülin (IAA), glutamik asit dekarboksilaz (GAD, GAD65), protein tirozin fosfataz (IA2 ve IA2 β) ve çinko taşıyıcı protein (ZnT8A) otoantikörleri bulunur. Bu pankreas otoantikörleri tip 1 diyabetin özellikleridir ve bu hastaların serumunda hastalığın başlangıcından aylar veya yıllar önce tespit edilebilir (23).

2.1.4.e.Etiyopatogeneze

Tip 1 diyabetin etiyolojisi çok faktörlüdür; bununla birlikte tip 1 diyabetin altında yatan patojenik süreçlerde genetik yatkınlık, çevresel faktörler, bağışıklık sistemi ve β hücrelerinin spesifik rolleri belirsizliğini korumaktadır. Hücre otoimmünitesinin serolojik belirteçleri olan diyabetle ilişkili otoantikörler arasında GAD, IA2, IAA ve ZnT8 bulunur. Bu antikörlerin ekspresyonu yaşa bağlıdır, IAA ve ZnT8 daha yaygın olarak <10 yaşındaki çocuklarda ifade edilirken, GAD ve IA-2 ileri yaş ve GAD ile kadın cinsiyet ile ilişkilidir. Otoantikörler yaşamın çok erken dönemlerinde ortaya çıkabilir ve ortaya çıkma sırası HLA-DR-DQ genotipiyle ilişkilendirilmiştir. Genel olarak, tip 1 diyabet geliştirme riski yüksek olan kişiler, diyabetle ilişkili otoantikörler, genetik faktörler, intravenöz glikoz tolerans testi (IVGTT) ve / veya OGTT'nin bir kombinasyonu ile tanımlanabilir (24).

Tip 1 diyabette genetik yatkınlığına ek olarak, hastalığın etiyolojisinde viral faktörler arasında konjenital kızamıkçık, enterovirüs ile viral enfeksiyon, rotavirüs, herpes virüsü, sitomegalovirüs, endojen retrovirüs ve Ljungan virüsü yer alır. Diğer faktörler arasında düşük D vitamini seviyeleri yer alır, emzirme yerine inek sütü formülünün kullanılması gibi erken bebek beslenmesine ek olarak obezite veya artmış boy büyüme hızı nedeniyle erken çocukluk döneminde insülin direnci sayılabilir (23).

2.1.4.f.Klinik belirti ve bulgular

Tip 1 diyabet en sık poliüri, polidipsi ve ketozis gelişimi ile akut olarak başlar. Tip 1 diyabetin diğer başlangıç belirtileri yeni gelişen veya devam eden enürezis, kusma ile birlikte veya tek başına karın ağrısı, vajinal kandidiyazis, kilo alma veya kilo kaybı, halsizlik, iritabilite, okul başarısında düşme ve tekrarlayan deri enfeksiyonlarıdır.

Tablo 2. Tip 1 diyabetin ADA'ya göre evrelemesi (25).

	1.EVRE	2.EVRE	3.EVRE
EVRE	• Otoimmünite • Normoglisemi • Preseptomatik	• Otoimmünite • Disglisemi • Preseptomatik	• Yeni Başlayan Hiperglisemi • Semptomatik
TANI KRİTERLERİ	• Çoklu Otoantikorlar • IGT Veya IFT Yok	• Çoklu Otoantikorlar • Disglisemi: IFG ve/veya IGT • FPG 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) • 2 Saatlik PG 140-199 mg/dl (7,8-11,0mmol/l) • HbA1c'de% 5,7–6,4 (39-47 mmol/mol) veya $\geq 10\%$ artış	• Klinik Semptomlar • Standart Kriterlere Göre Diyabet

2.1.4.g.Tedavi

Tedavideki genel amaç, metabolik dengeyi sağlayarak kısa dönem (hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz) ve uzun dönemde görülen komplikasyonları (retinopati, nefropati, nöropati v.s) minumuma indirmek olmalıdır (26). Tip 1 diyabetin tedavisinde tedavi olarak insülin verilir. Tip 1 diyabet hastalarının insüline tam bağımlılığı, haftalar ile aylar veya bazı durumlarda 2-3 yıl süren bir balayı evresiyle kesintiye uğrayabilir. Bazı çocuklarda, insülin tedavisi gereksinimi, saptanabilir hiperglisemi olmaksızın insülin tedavisinin geçici olarak geri çekilebileceği bir noktaya düşebilir (23).

Bir yetişkinde ilk toplam günlük insülin dozunu (TDD) hesaplamak için hastanın kilogram cinsinden ağırlığı 0,5 ila 0,6 birim ile çarpılır. Genel olarak toplam günlük dozun %40 ile %50'si, hastanın uzun etkili insülin ihtiyacını oluşturur ve diğer yarısı öğünlerden önce veya yemekle birlikte verilmesi gereken günlük kısa etkili insülin ihtiyacını oluşturur. Doz, diyet ve fiziksel aktivite dahil olmak üzere birçok faktöre göre değiştirilir

(27). İnsülin gereksinimlerinin yaşam süresi boyunca ve belirli koşullar altında değiştiğine dikkat etmek önemlidir. Örneğin normal olarak ergenlik döneminde, hamilelikte, steroid verildiğinde ve obezitenin gelişmesiyle birlikte daha yüksek dozlarda insülin gerekir. Bireyler aerobik egzersiz yaparken ve “balayı döneminde” daha az insüline ihtiyaç duyulmaktadır (27).

2.2.Vestibüler Sistem

İç kulaktaki denge organları (vestibüler sistem) 500 milyon yıldan daha uzun bir süre önce ilkel omurgasızlarda, vertikal yerçekimi duygusu sağlamak için evrimleşmiştir. Memelilerde, başın açısal ve doğrusal ivmesini üç boyutta algılayan, yarım daire biçimli kanallar (semisirküler kanallar) ve otolitler olmak üzere iki grup reseptöre evrimleşmiştir (28).

Denge sisteminin birincil rolü, insanların çevreleriyle güvenli ve verimli bir şekilde etkileşime girmesine ve teması sürdürmesine izin vermektir. İnsanlar çevrelerinde hareket ettikçe, bilgi görsel, somatosensoriyel ve vestibüler duyularla toplanır ve entegrasyon için beyin sapına ve son olarak algılama ve işleme için kortekse gönderilir. Görsel ve somatosensoriyel referans bilgisi, hareketin bir fonksiyonu olarak sürekli değişiyor ancak vestibüler referans / yerçekimi değişmiyor. Bu üç kaynaktan gelen bilgi öngörülebilir ve çelişkili olmadığı sürece, denge korunur (29).

Vestibüler sistem, başlıca duyu modellerimizden biri olmasına rağmen, büyük ölçüde bilinçli algılama alanı dışındaki motor reflekslerin hizmetinde çalıştığı için görme ve işitme gibi diğer duylardan biraz farklıdır. Bu nedenle, sistem alışılmadık derecede yüksek seviyelerde uyarıma maruz kalmadıkça, yaralanma veya hastalık nedeniyle tehlikeye atılmadıkça, vestibüler işlevin önemi çok açık hale gelmedikçe, normalde vestibüler duyuusal girdinin farkında olmayız (30).

2.2.1.Vestibüler sistem embriyolojisi

İç kulağın gelişimi gebeliğin dördüncü haftasından başlayarak yirmi beşinci haftada tamamlanan karmaşık bir gelişim dönemini içerir. Yirmi beşinci haftada vestibüler organ yetişkin formuna gelmiş olur (31).

Embriyolojik gelişimin 4. haftasında otik plak kodlar, baş bölgesinde rostrokaudal olarak çiftler oluşturan bir dizi geçici olarak kalınlaşmış yüzey ektodermal yamaları olan

duyusal plak kodlardır. Duyusal plak kodlar görme, koku alma ve işitme gibi özel duyusal sistemlerin geliştirilmesinde rol oynar. Otik plaklar, işitme ve denge ile ilişkili iç kulak yapılarını oluşturan ve oluşumuna katkıda bulunan ilk duyusal plak kodlarından biridir. Otik plaklar, ikinci faringeal arkın arkasında bulunur ve gelişimin dördüncü haftasında rhombencephalon'a bitişik mezenşime invajinasyon yaparak otik çukurlara yol açar. Dördüncü haftanın sonuna doğru, otik çukurlar, otik vezikül adı verilen kolumnar epitel ile kaplı içi boş priform şekilli bir yapı oluşturmak için yüzey ektoderminden ayrılır. Bu noktada, otik vezikül, otik kapsülü oluşturan mezenkim ile sarılmış yüzey ektodermine altında yer alır. Statoakustik ganglion ayrıca otik vezikül oluşumu sırasında oluşur ve koklear ve vestibüler kısımlara ayrılır. Otik vezikül, membranöz labirentin tüm bileşenlerini oluşturmak için farklılaşır ve sonuçta işitme ve denge ile ilişkili iç kulak yapılarına yol açar. Otik vezikül membranöz labirente dönüşürken, epiteliumu, kalınlıkta değişikliklere uğrar ve bozulmaya başlar. Otik vezikül, dorsal utriküler bölüme ve ventral sakküler bölüme ayrılır; dorsal utriküler bölüm vestibüler sisteme ve ventral sakküler bölüm işitme ile ilgili iç kulak yapılarına yol açar. Ventral sakküler kısım, koklear kanal ve kese şeklinde gelişir. Dorsal utriküler kısım utrikül, yarı dairesel kanallar ve endolenfatik tüp şeklinde oluşur (32).

Gelişimin onuncu haftasında koklear kanalı çevreleyen mezenkim kıkırdak, koklea, skala vestibül ve skala timpani'nin iki perilenfatik boşluğunu oluşturmak için vakuolizasyona uğrar. İki membran, skala ortamı olarak da bilinen koklear kanalı skala timpani ve skala vestibülünden ayırır. Baziler membran, skala ortamını skala timpaniden ayırır, vestibüler membran, skala ortamını skala vestibülünden ayırır (32).

Otik veziküle ilk ulaşan sinir lifleri vestibüler sinirin efferent lifleridir (33). Afferent uçların epitele gelmesiyle saçlı hücre gelişimi başlar, üçüncü haftada bir genel makula veya özelleşmiş nöroepitelium ortaya çıkar. Makula erişkin formuna on dört ve on altıncı haftalar arası, krista yirmi üçüncü haftada, korti organı ise yirmi beşinci haftada erişkin formuna ulaşır. Membranöz labirenti saran mezodermde kemik otik kapsül ve kemik labirent halini alır (31). Labirentin geri kalan kısmı prenatal yaşamın ortasında yetişkindeki boyutuna ulaşsa da, vestibülün akuadukt ve endolenfatik kese postnatal olarak gelişmeye devam eder (33).

2.2.2.Vestibüler sistem anatomi ve fizyolojisi

Vestibüler sistem, periferik ve santral olmak üzere 2 kısımda incelenmektedir.

2.2.2a.Periferik vestibüler sistem

Vestibüler organ temporal kemiğin petröz kısmı içinde kemik labirent ve vestibülle sarılıdır. Vestibüler uç organlar, üç tane semisirküler kanal; her biri ayrı düzlemde yerleşmiş ve iki adet makula; biri kabaca yatay düzlemde (utrükül) diğeri dikey düzlemde (sakkül) yerleşmiş yapılardan oluşur. İki tane dikey semisirküler kanal vardır; anterior (süperior) ve posterior kanallar ve bir tane de yatay (lateral, horizontal) kanal vardır. Dikey kanallar kabaca sagittal düzleme 45 derece açı ile horizontal kanal da horizontal düzleme öne doğru 30 derece açı ile yukarı doğru yerleşmiştir. Beş tane vestibüler uç organ, koklea ile birlikte perilenf ile dolu kemik labirentin (perilenfatik boşluk) içindeki, endolenf ile dolu membranöz labirentin (endolenfatik boşluk) içinde dururlar (33).

Endolenf, ekstrasellüler vücut sıvıları arasında, farklı bir özelliğe sahiptir. Düşük sodyum (5-25 mmol/L) ve yüksek potasyum (150-160 mmol/L) içeriğe sahiptir. Bu da ona intraselüler sıvı özelliği vermektedir. Endolenfin striavaskülerisin marjinal hücreleri tarafından perilenfin bir türevi olarak üretildiği düşünülmektedir. Endolenfin emildiği bölgenin endolenfatik kese olarak ve sakküler kanallar aracılığıyla utrikül ve sakküle bağlandığı saptanmıştır (34).

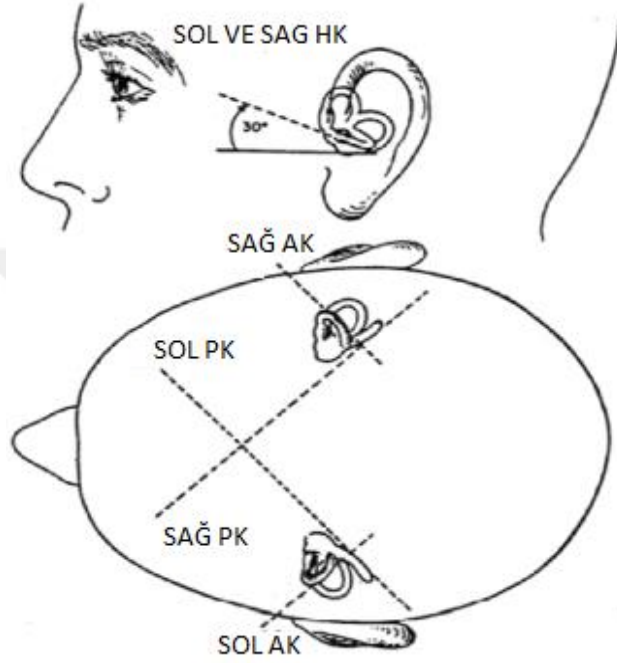
Perilenf, çoğunluğunun kandan, geri kalanının ise BOS'tan geldiği deneysel olarak bulunmuştur. Protein analiz sonucunda kan ve BOS'tan farklı olması bu düşüncüyü desteklemektedir. Perilenf orta kulağı venüller ve orta kulak mukozasından direne olarak terk eder (31).

2.2.2a.1.Semisirküler kanallar

Yarım daire şeklindeki kanallar dönme hareketlerini algılamak, otolit organlar doğrusal ivmeyi ve doğrusal hareketi algılar (35).

Üç yarım daire şeklindeki kanal, utriküle tutturulmuş ve içine açılan ince, kavisli tüplerdir. Kanalların her biri bir dairenin yaklaşık üçte ikisini oluşturur ve her biri diğer ikisine dik açılarla uzanır. Üç yarım daire şeklindeki kanal ve çevreledikleri membranöz kanallar, dik baştaki göreceli konumlarına göre adlandırılır: üst (veya ön dikey), alt (veya arka dikey) ve yanal (veya yatay). Üst ve alt kanallar dikey olarak yönlendirilir ve yanal kanal yaklaşık olarak yatay bir düzlemde bulunur (yanal kanal aslında ~30 derece yukarı doğru eğimlidir). Yarım daire şeklindeki kanalların her birinin bir ucunda ampulla adı verilen ve duyuusal reseptörü barındıran soğanlı bir genişleme vardır. Üst ve arka kanalların

ampülyasyonsuz uçları, utrikülün arka tarafını birleştiren krus komünü oluşturmak için birleşir. Bu nedenle yarım daire şeklindeki kanallarla ilişkili utrikülde beş (altı yerine) açıklık vardır. Her bir kanalın duyuşal nöroepitelyumu, ampulla boyunca yarım daire şeklindeki kanala dik açılarla enine uzanan krista ampullaris adı verilen bir doku sırtında yer alır. Her krista'nın nöroepitelyumunun yüzey alanı ~ 1 mm²'dir ve kabaca 7000 duyu hücresi içerir (30).

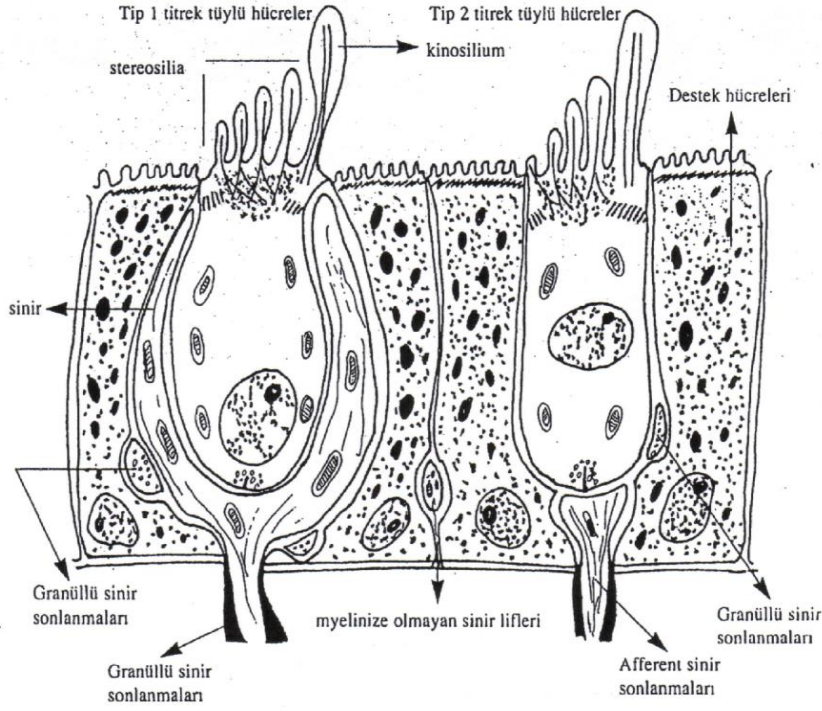


Şekil1. SSK'ın yönü. HK: horizontal kanal, PK: posterior kanal, AK: anterior kanal (29).

Krista, en üst katmanı tek bir duyuşal tüy hücresi tabakasından oluşan, ters çevrilmiş eyer şeklinde bir yapıdır. Bu hücrelerin apikal tüyleri 100 mikron uzunluğa ulaşabilir ve ampuller boşluğu transküpüler sıvı akışına kapatan jelatinimsi bir kanat olan kupulaya çıkıntı yapar (36). Kupula, her kanalın ampullasının içinde yer alır. Başa uygulanan rotasyon, endolenfin, yani yarım daire şeklindeki kanallarda viskoz sıvının hareketine yol açabilir. Tüy ve duyu hücrelerini uyaran kupulayı uyarabilir (35). Başın açısal ivmesi, endolenf içinde bir eylemsizlik kuvveti oluşturur. Endolenfin yer değiştirmesi, kanal duvarları üzerinde viskoz bir sürüklenme kuvveti ve elastik bir restoratif kuvvet oluşturan kupula ve siliyer demetlerin telafi edici bir yer değiştirmesine neden olur. Bu kuvvetler dinamik dengede eylemsizlik kuvvetini dengeler. Stereosilyanın sapması, tüy hücresinde bir reseptör potansiyelinin oluşmasına yol açar ve sonuçta tüy hücrelerinden verici salınımının modülasyonu ile sonuçlanır. Bireysel birincil vestibüler afferent lifler tipik olarak birden fazla tüy hücresinden girdi alır ve toplar. Toplanan depolarizasyonlar, açısal

kafa hızı ve ivme parametrelerini kodlayan aferentlerde aksiyon potansiyelleri üretir (36). Başın döndürülmesi ve tüy hücrelerinin uyarılmasıyla, algılanan dönme ile ilgili basınç uyarıcı bilgisi vestibulokoklear sinir yoluyla beyine iletilir, böylece açısız ivme kodlanabilir, çıkarılabilir ve tanınabilir. Vestibulokoklear sinir, bilgilerin yorumlanabilmesi için iç kulaktan beyine hareket bilgisini gönderir (35).

Kupula, tüy hücrelerini sarar ve otokoniyal membranın jelatinimsi tabakasına çok benzer bir materyalden oluşur, ancak otokonisi yoktur ve bu nedenle endolenf ile aynı yoğunluğa sahiptir. Açısız hızlanma sırasında yarım daire şeklindeki kanallarda meydana gelen çok küçük sıvı yer değiştirmeleri kupulayı saptırır ve bu da reseptör hücrelerindeki siliyaların sapmasına neden olur. Tüm vestibüler nöroepiteliler, iki farklı morfolojik tipte duysal hücreler içerir (Şekil 2). Tip I reseptör hücresi oldukça dolgun, kadeh benzeri bir şekle sahiptir ve tamamen sinir kaliksi (veya kadeh) adı verilen tek, büyük bir sinir ucu ile çevrilidir. Kaliks uçları, vestibüler sinirin büyük ve orta büyüklükteki afferent liflerinin terminalleridir ve duyu hücrelerinden MSS'ye bilgi iletir. Tip II reseptör hücreleri daha ince ve silindirik şekildedir ve bazal uçlarında küçük sinir uçları kümelerine sahiptirler. Hem afferent hem de efferent sinir lifleri, tip II duyu hücrelerinde son bulur (30). Tip I ve II hücrelerden çıkan sinir lifleri Scarpa ganglionunda buluşurlar. Scarpa ganglionu internal akustik meatusun tabanında yer alır. Büyük ganglion hücreleri krista ve makulaların orta kısmından afferent innervasyon sağlarken, küçük ganglion hücreleri ise periferik kısımlarını innerve eder. Superior ve inferior olmak üzere iki parçaya ayrılır. Sinir her iki ganglionla ilişkili olarak iki daldan oluşur. Bunlar superior ve inferior vestibüler sinirlerdir (38,39).



Şekil 2. Vestibüler titrek tüylü hücreler (33).

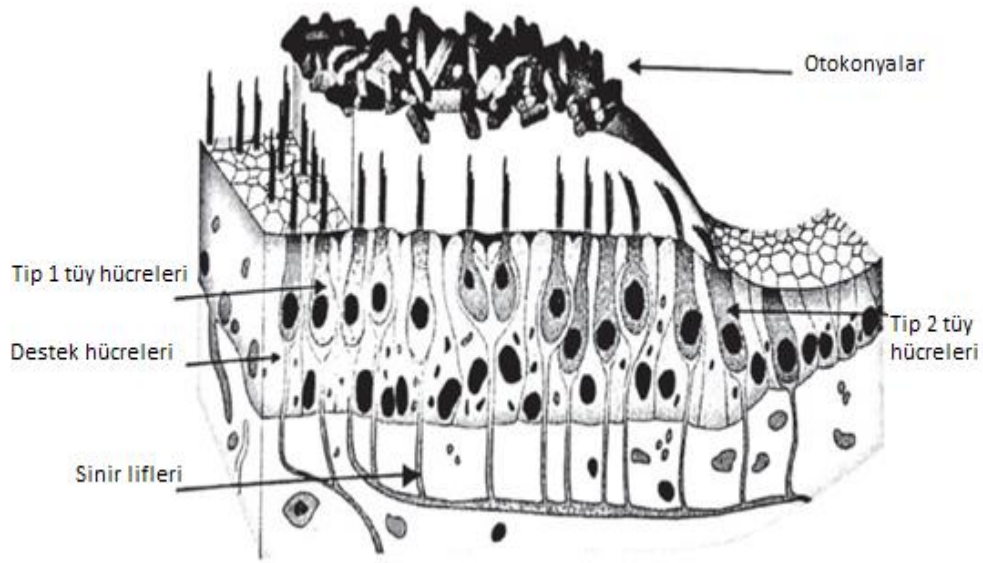
Efferent terminaller, vestibüler çekirdeklerin yakınında beyin sapında bulunan hücre gövdelerine sahip sinir liflerinin periferik uçlarıdır. Böylelikle efferent innervasyon MSS'den çevreye doğru uzanır, burada liflerinin yoğun bir şekilde dallandığı ve üç yerde sonlandığı: 1) tip II tüy hücrelerinde, 2) tip I duyu hücrelerini çevreleyen afferent kaliks uçlarında ve 3) hem tip I hem de tip II tüy hücrelerini besleyen afferent sinir lifleri üzerinde. Her bir labirent, beyin sapının hem ipsilateral hem de kontralateral tarafında bulunan nöronlardan kaynaklanan toplam 400 ila 600 efferent lif alır. Efferent innervasyon, vestibüler nöroepiteliden beyne iletilen bilgi akışını şüphesiz etkiler. Bununla birlikte, bu innervasyonun fizyolojik önemi henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Efferent sistemin, afferent impuls iletimi üzerinde hem uyarıcı hem de inhibe edici etkilere sahip olabileceğine dair kanıt mevcuttur (30).

2.2.2.a.2.Otolit organlar

İnsan kulağındaki otolit, utrikül ve sakkül olmak üzere iki bölümden oluşur. Sırasıyla yatay ve dikey hareketleri algılayabilirler. Ek olarak, utrikül ve sakkül denge mekanizmasından sorumludur. Bu iki parça, makula adı verilen duyu hücre tabanı üzerine yerleştirilmiş otolitik bir membrandan oluşur. Makula, bir insanın yerçekimi etkilerinin yanı sıra boylamsal ivmedeki değişikliği algılamasına izin verir. Vücudun ve

başın ötelenme hareketi kulakta otolitik zarın yansımalarına yol açar. Duyusal hücreleri uyarır ve uygulanan belirli kuvvetlerin bilgisini beyne iletir. Bu nedenle, endolenf içinde yüzen kristallerden oluşan otolit reseptör organı, doğrusal ivmeyi ve baş eğimini algılayabilir ve kodlayabilir (37).

Oldukça basitleştirilmiş olarak, otolit organ üst üste 3 katman olarak temsil edilebilir (Şekil 3). Temel katman, tüy hücrelerinin bulunduğu duyusal epitelyumu içerir. Tüy hücreleri ikinci katmanda çıkıntı yaparak, üstte üçüncü katmanı oluşturan otokoniyal kalsiyum karbonat kristallerinin bulunduğu bir zar oluşturur (40).



Şekil 3. Otokonya ile utrikül makülü (40).

Sakkül, vestibül duvarının girintisinde yer alan oval membranöz bir kesedir. Kokleanın hemen bazal kısmının bitişiğinde bulunur ve dar bir tüp olan duktus reuniens ile koklear kanala bağlanır. Koklear kanalın endolenfatik bölmesi bu nedenle sakkülünki ile süreklilik içindedir. Sakkül, utrikül ile doğrudan iletişim kurmaz; bununla birlikte endolenfatik kanalı oluşturmak için utrikülden daha küçük bir kanalı birleştiren ve endolenfatik keseye yol açan sakküler kanala yol açar. Sakkülün duyusal nöroepitelyumu olan makula sakkulisi, sferik girintinin kemik duvarına karşı uzanan ve ağırlıklı olarak dikey düzlemde yönlendirilen membranöz sakküler duvarın özel bir alanıdır. Makula, yüzey alanı 2 mm²'den biraz fazla olan dikdörtgen, plaka benzeri bir yapıdır; yaklaşık 16.000 duyusal hücre içerir. Parasagittal düzlemdeki dikey oryantasyonu, kafanın yukarı ve

aşağı ötelemelerine ve ön-arka (önden arkaya) eksen boyunca yatay harekete en duyarlı olmasını sağlar (30).

Utrikül, sakkülden önemli ölçüde daha büyük olan düzensiz şekilli membranöz bir tüptür. Girişte aşağıdan yukarıya doğru bir yönelime sahiptir ve kesenin arkasında (yani arkada) uzanır. Utrikülün makülası yaklaşık 4 mm² yüzey alanına sahiptir ve ~ 31.000 reseptör hücresi içerir. Utriküler makula, utrikülün üst kısmında yer alır ve horizontal düzlemde uzanır. Bu yönelim, onu yatay düzlemdeki doğrusal hareketlere karşı hassas hale getirir (30).

Herhangi bir doğrusal hızlanma, otokoniyal katman üzerine bir kesme kuvveti uygulayacak ve taban katmanına göre bir yer değiştirmeye neden olacaktır. Sonuç olarak tüy hücrelerinin membran potansiyelinde bir değişikliğe neden olacak ve bu da daha sonra karmaşık bir eşzamanlı uyarma ve inhibisyon modeli ile sonuçlanacaktır (40).

Doğal (veya elektriksel) otolitik uyarıma verilen yanıtlar göz hareketleri, duruş değişiklikleri ve hislerden oluşur. Ses veya titreşim için küçük miyojenik potansiyeller (vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller, VEMP'ler) artık klinik testlerde kullanılan sık ölçülen bir otolitik yanıttır. Utriküler ve sakküler makula, reseptörlerin tüy demetlerinin genellikle otokonyanın bulunduğu otolitik zara çıkıntı yaptığı reseptör hücre tabakalarıdır. Her reseptör, bir yönde doğrusal bir ivmeyi en iyi şekilde saptamak için morfolojik olarak polarize edilmiştir. Polarizasyon, her bir alıcı tüy hücresi için, doğrusal hızlanmanın stereosilyanın belirgin en uzun siliyuma (kinocilium) doğru sapmasına neden olduğu ve uyarıcı membran potansiyeli değişikliklerine yol açtığı, ters yöndeki sapmaların ise inhibe edici membran potansiyeli değişikliklerine neden olduğu gerçeğini ifade eder (41). Yanal krista durumunda, her bir tüy hücresi kinosilyumu hücrenin ütriküle en yakın tarafında olacak şekilde yerleştirilir (hücrelerin, kinosililerinin utriküle "bakacak" şekilde yönlendirildiği söylenir). Bu nedenle, kafa lateral kupulayı utriküle doğru kaydıracak şekilde hareket ederse (yani utrikülopetal sapma), stereosilia kinosiliaya doğru yönelir. Duyu hücrelerini depolarize eder. Utrikülden (utrükülofugal yer değiştirme) uzağa kupüler sapma, tüy hücrelerini hiperpolarize ederek nöral akıntının azalmasına (inhibisyon) neden olur. Üst ve arka kristanın reseptör hücreleri, yanal kristanınkilere tam olarak zıt bir şekilde polarize edilir. Yani kinosilyaları utrikülden uzaklaşacak şekilde yönlendirilirler. Bu nedenle, utriküle doğru kupüler sapma, sinirsel çıkıntının engellenmesine neden olurken, utrikülden uzaklaşma uyarıma neden olur (30).

2.2.2.b.Santral vestibüler sistem

Santral vestibüler sistemde, primer afferentlerden gelen vestibüler girdiler için iki ana hedef bulunmaktadır. Bunlar; vestibüler nükleer kompleks ve serebellumdur. Vestibüler nükleer kompleks, vestibüler verilerin birincil işlemcisidir ve gelen afferent bilgiler ile motor nöronlar arasında doğrudan, hızlı bağlantılar kurar. Serebellum ana adaptif işlemcidir ve vestibüler performansı izler, gerektiğinde santral vestibüler işlemleri yeniden düzenler. Her iki yerde de vestibüler duyuşal girdi, somatosensör ve vizüelden gelenler ile birlikte işlenir (42).

Santral vestibüler sistem, vestibüler çekirdeklerden orta beyin tegmentuma, talamusa ve kortekse giden yolları ipsilateral ve kontralateral olarak birleştirir. Birincil kortikal işlevleri, üç boyutlu yerçekimi alanı içindeki kendi kendine hareket ve dikeylik algısıdır. Ayrıca dengenin kontrolü için bakışları, başı ve vücudu ayarlayan yeterli alçalan motor tepkileri için duyuşal girdi sağlar. Dahası, bilişsel vestibüler işlevler, özellikle uzamsal bellek, yönelim ve navigasyon için hipokampal formasyona yansır (43). Vestibüler sistemin sensorimotor fonksiyonları üç ana gruba ayrılabilir: 1. beyin sapı-serebellar seviyede aracılık edilen bakış ve dengenin refleksif sensorimotor kontrolü; 2. kortikal / subkortikal seviyede kendi kendine hareket algılama ve istemli hareket ve dengenin sensörimotor kontrolü ve 3. vestibüler olmayan duyuşların da devreye girdiği daha yüksek bilişsel vestibüler işlevler. Bu işlevler birbirinden bağımsız olarak çalışmaz. Örneğin, bakış ve dengenin refleksif sensorimotor kontrolü, istemli hareket ve lokomasyonla bütünleştirilmelidir. Benzer şekilde, basit konum ve hareket algısı her zaman dikkat, yönelim ve gezinme gibi yüksek bilişsel işlevlerin bir parçasıdır (43).

Vestibüler kompleks, dördüncü ventrikülün yan duvarı boyunca yer almaktadır. Beyincik tabanının ve beyin sapının çatısının birleşme noktasına kadar rostral olarak uzanır. Vestibüler kompleksin dört "klasik" nükleer grubu vardır: 1. Medial vestibüler nükleus, MVN, 2. inen (veya spinal) vestibüler nükleus, DVN, 3. Lateral vestibüler nükleus (Deiter), LVN ve 4. Superior vestibüler nükleus, SVN. Bireysel vestibüler çekirdeklerin sınırlarının sitolojik özelliklere göre ayırt edilmesi zordur. Deiter çekirdeğinin dev hücreleri, LVN'nin dorso-kaudal yönünde yoğunlaşır ve LVN'nin bu alt bölümünü ayırt etmeyi kolaylaştırır. Rostro-ventral LVN, orta büyüklükteki hücrelerden oluşur. SVN ile sınırının sitolojik gerekçelerle tanınması zordur. Diğer vestibüler çekirdeklerin sınırları daha da belirsizdir. MVN, tüm hücre tiplerini içerir ve toplam hacim

ve hücre sayısı bakımından vestibüler çekirdeklerin en büyüğüdür. MVN genellikle küçük (parvoselüler) nöronların bir dorsal kümesine ve daha büyük (magnoselüler) nöronların bir ventral kümesine bölünür. DVN, nöronlar tarafından daha az yoğun bir şekilde doldurulmuş gibi görünen uzunlamasına ilerleyen lif demetleri ile karakterize edilir. SVN, orta büyüklükteki hücrelerin daha düzgün bir dağılımına sahiptir (44).

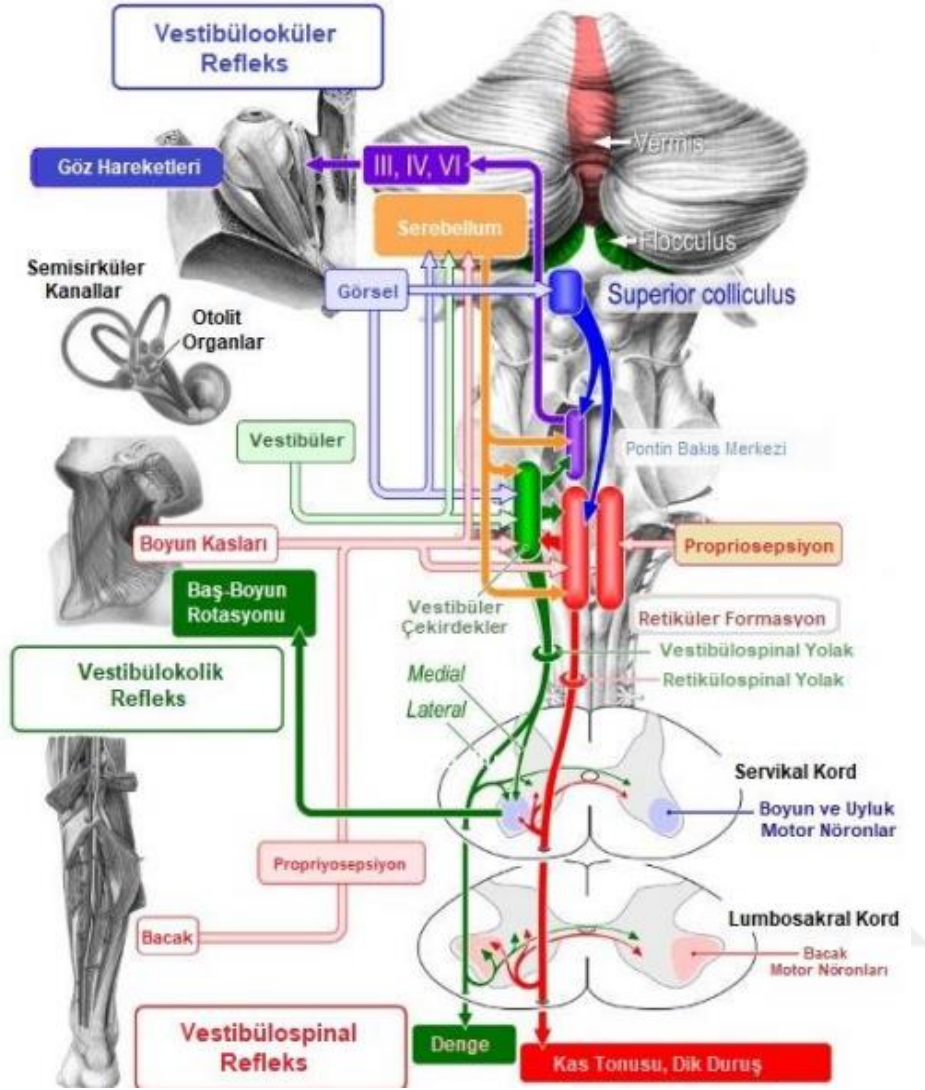
Serebellum, vestibüler nükleer kompleksten çıkan bilgilerin gittiği ana girdi kaynağıdır (42). Serebellumun vestibüler ile ilgili olan kısmı yani “Vestibuloserebellum”, flocculonodular lob ve vermis korteksten oluşur. Serebellumun vestibüler sistemdeki rolü, adaptif bir yapıya sahip olmasıdır. Vestibüler performansı izler ve vestibüler girdiyi gerektiğinde yeniden düzenler. İpsilateral serebellum, bilateral vestibüler çekirdeklere etkili bilgiler gönderebilir. Doğrudan ipsilateral vestibüler çekirdeklere ve ipsilateral fastigial çekirdeğe giden projeksiyon liflerine sahiptir. Fastigial çekirdekten gelen aksonlar, juksarestiform gövde yoluyla kontralateral vestibüler çekirdeklere uzanır. Bu alan postüral reflekslerin oluşmasında ve yönlendirici davranışlarda önemli bir role sahiptir. Serebellar flokulus, vestibülooküler refleksin kazancını ayarlar. Serebellar nodül, vestibülooküler refleksin süresini ayarlar ve aynı zamanda makuladan afferent aktivitenin işlenmesinde rol oynar. Anterior superior vermis, vestibüler sinyalleri ve aksiyal kaslardan proprioseptif girdiyi kodlayarak vestibülospinal refleks düzenlemede rol oynar (45).

2.2.2.b.1.Vestibülo oküler refleks

Vestibülooküler refleks, baş rotasyonu sırasında retina görüntülerini stabilize etmek için göz hareketini koordine eder. Yarım daire kanallardan vestibüler çekirdeklere ve daha sonra ekstraoküler kaslara üç nöron refleks arkını içerir ve dönme hareketinin tersi yönde konjuge göz hareketine neden olur. Örneğin, baş sağa döndüğünde, yarım daire kanalların ampullasındaki endolenf akışı kupulanın sola hareket etmesine neden olur. Bu, sağdaki tüy hücrelerinin depolarizasyonuna ve sol tüy hücrelerinin hiperpolarizasyonuna neden olur. Bu, sağ vestibüler sinirin afferent liflerinde ateşleme frekansında bir artışa neden olur ve uyarılar ipsilateral superior ve medial vestibüler çekirdeklere ve serebelluma gönderilir. Eksitator uyarılar medial longitudinal fasciculusta sağ okülomotor çekirdeklere ve Deiters'ın yükselen yolunda sol abducens çekirdeklerine iletilir. Bu, ipsilateral medial rektus ve sola doğru göz hareketi oluşturan (baş dönmesinin tersi) kontralateral lateral rektus kasılmasıyla sonuçlanır. Göz hızı ve baş hızı uyuşmazsa, bu tutarsızlığı düzeltmek

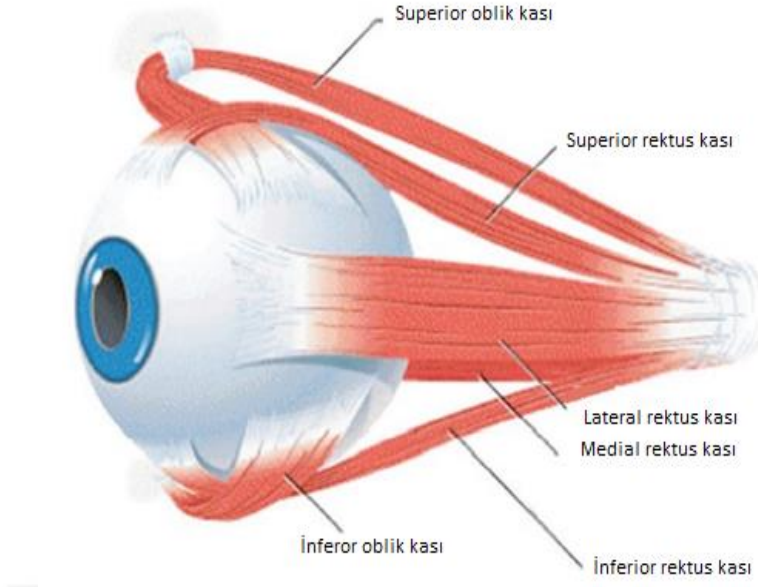
için ateşleme oranlarını değiştirmek için serebellar flokonodüler lobdan girdi vestibüler çekirdeklere gönderilir (45).

Örneğin, sağa yatay bir baş hareketinin, polarizasyondaki fark, sağda artmış aktivite ve solda karşılık gelen bir azalma ile vestibüler çekirdek seviyesinde asimetrik aktiviteye neden olur. İki vestibüler çekirdek, bu asimetriyi oküler motor çekirdeklere iletir, bu da sol gözün lateral rektus kası ve sağ gözün medial rektus kasının kasılmasıyla sonuçlanır. Rektus kasları (oblik kaslarla birlikte ekstraoküler kaslar olarak bilinir) karşılıklı innervasyon kanunu olarak tanımlanan antagonistik bir şekilde çalışır. Lateral rektus kasında bir kasılma olduğu zaman, karşı medial rektus kasında eşdeğer bir gevşeme olur. Ekstraoküler kaslardan gelen bu tepki, baş hareketine eşit ve zıt, minimum gecikme süresiyle sonuçlanan göz hareketiyle sonuçlanır, bu da görsel olarak baş hareketini iptal eder. VOR'un rolü, kafa hareket halindeyken sabit bakışın (odaklanmış net görüş) oluşmasını sağlamaktır. Görme keskinliği, görsel alanda retinayı saniyede 3 ila 5 dereceden daha yüksek hızlarda geçtiğinde azalır. Tipik kafa hareketleri sırasında görme keskinliğini korumak için gereken hızlarda gözleri gönüllü olarak hareket ettirmek imkansızdır. VOR için yanıt gecikmesi 16 milisaniyeden (ms) azdır, oysa istemli bir göz hareketi için gecikme ideal, öngörülebilir koşullar altında yaklaşık 70 ms'dir. Tahmin edilemeyen hedefler için çok daha yavaştır (yaklaşık 200 ms). VOR, periferik vestibüler aparatlardan birine veya her ikisine verilen hasarla tehlikeye girer (29).

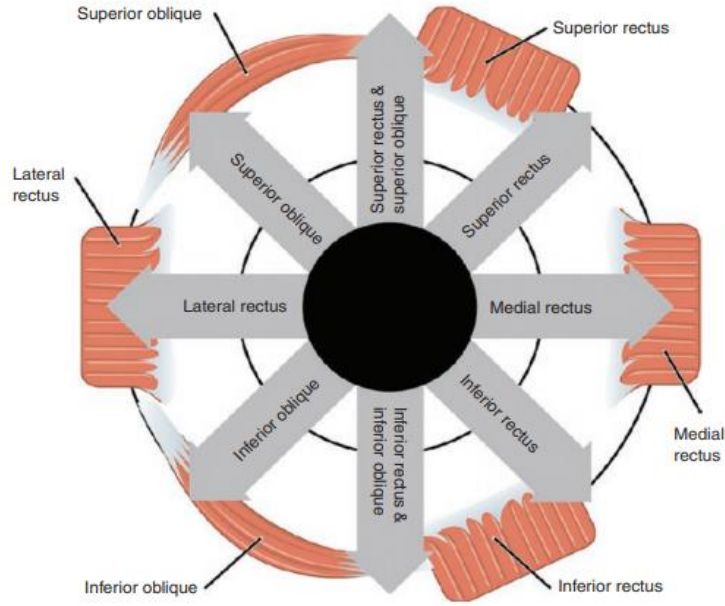


Şekil 4. Vestibüler refleks yolları (47).

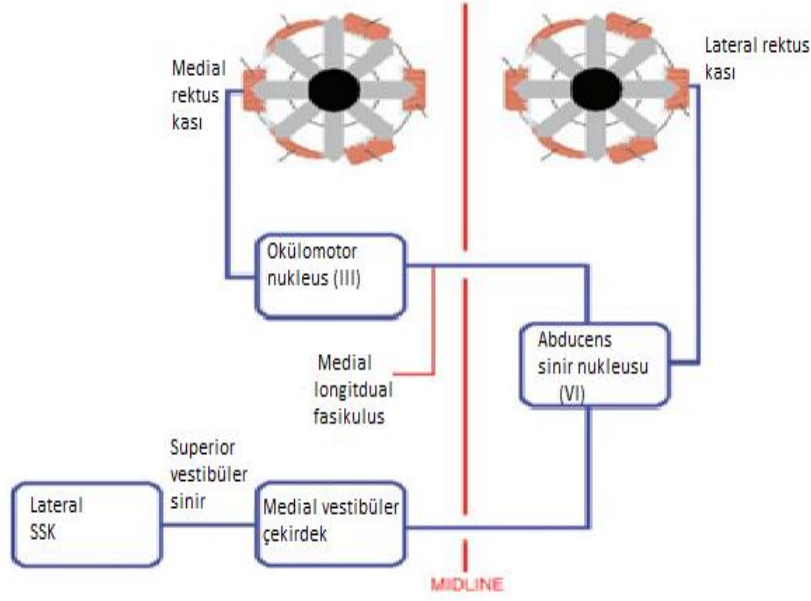
Gözün sadece küçük bir kısmı - fovea - keskin görüş sağladığından, göz bir hedefi takip etmek için hareket etmelidir ve bu hareketler hızlı ve hassas olmalıdır. III., IV. ve VI. kranial sinirler, hızlarından ve gecikmelerinden bağımsız olarak tüm göz hareketlerinden sorumludur, ancak bu hareketleri oluşturmak için supranükleer bilgiye ihtiyaç vardır. Kural olarak, konjuge göz hareketlerinde gözler simetrik olarak hareket eder. Her iki lateral SSK uyarımı ile aynı taraftaki lateral rektus kasını ve kontralateral medial rektus kasına, anterior yarım daire kanallarında, ipsilateral alt oblik kasa ve kontralateral üst rektus kasına ve arka yarım daire kanallarında, ipsilateral alt rektus kasına ve karşı taraftaki üst oblik kasa uyarılar gider (Şekil 4) (49).



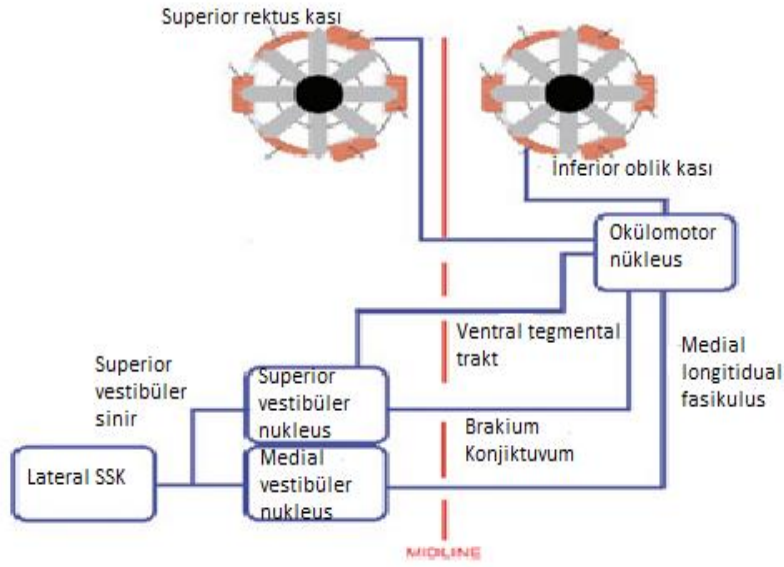
Şekil 5. Ekstraoküler kaslar (49).



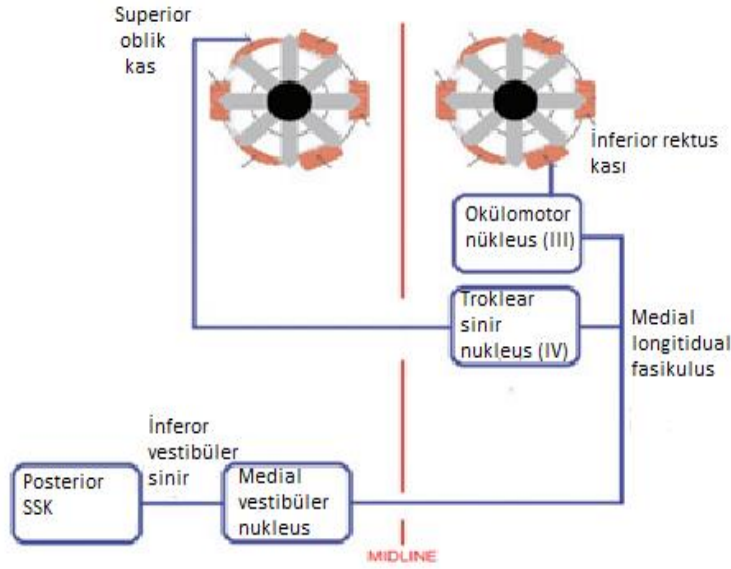
Şekil 6. Göz hareketleri ve ilgili ekstraoküler kaslar (49).



Şekil 7. Lateral SSK'ı göz kaslarına bağlayan yollar (49).



Şekil 8. Anterior SSK'ı göz kaslarına bağlayan yollar (49).



Şekil 9. Posterior SSK'ı göz kaslarına bağlayan yollar (49).

2.2.2.b.2.Otolit-oküler bağlantılar

Sakkül ve utrikül kaynaklı oluşan eksitasyon, semisirküler kanallara oranla daha belirsizdir. Maküler tüy hücrelerinin farklı yönlerle göre spesifik bölgelerinin uyarılmasından dolayı oluşan göz hareketleri doğal hareketler değildir. Maküla lezyonlarında sıklıkla vertikal veya vertikal rotatuar nistagmus görülmektedir (50).

Vertikal kanalların gözlerin dönmesiyle yakından ilişkisi vardır. Baş hareketleri sırasında otolitik sistemden doğan sinyaller çeşitli nöronlarla iletilirler. Horizontal lineer hareketler sırasında utrikül makülasından ve vertikal lineer hareketler sırasında sakkül makülasından uyarımlar doğar. Utrikül makülasının uyarılması ile gözlerde torsiyonal hareketler ortaya çıkar. Yani her iki göz üst kutupları aksi doğrultuda hareket ederler. Buna karşılık sakkül makülasının üst tarafının uyarılması yukarıya doğru ve alt tarafının uyarılması aşağıya doğru göz hareketlerine neden olur (42).

2.2.2.b.3.Görsel ve somatosensöriyel sistem

Görsel girdiler, vertikal düzlemdeki algımızı sağlamamıza ve yer çekimine göre hareket etmemize büyük katkı sağlarlar. Görsel veriler, retinadaki fotoreseptörler ile parlaklık / kontrasta göre algılanır. Alınan veriler buradan retinal ganglion hücrelerine ve magnocellular lateral genikulat çekirdeğe gelir. Bu yapılar aracılığıyla da primer görsel

korteks, orta temporal bölge ve medial superior temporal bölgelerin dorsal kısımlarında da verilerin işlenmesi gerçekleşir (51).

Somatosensöriyel sistem ile bacak, kol, baş, boyun gibi birçok yerden gelen bilgiler ile uzaysal olarak vücudumuzun konumu ve onu nasıl hareket ettireceğimizin bilgisi elde edilir. Özellikle boyun ve ayak bileklerinden gelen bilgiler dengenin sağlanması ve postürün korunması adına oldukça önemlidir. Boyun kaslarından gelen somatosensöriyel bilgiler başın dönüş yönü hakkında, ayak bileklerinden gelen bilgiler vücudun hareketi ve salınımı hakkında bilgi sağlar (51).

2.2.2.b.4.Vestibülospinal yollar

Vestibülospinal yollar vestibüler çekirdeklerden ve beyin sapının retiküler formasyonu yoluyla oluşan bağlantılardan meydana gelmektedir. Postür kontrolü açısından büyük öneme sahiptir. Lateral ve medial vestibülospinal yollardan oluşur. Lateral vestibüler yol ana yoldur. Utriküler maküladan ayrılan afferent liflerin oluşturduğu lateral vestibüler çekirdekten çıkan efferent lifler lateral vestibülospinal yolu oluşturur. Omuriliğin tüm seviyelerine uzanır ve boyun, gövde ve uzuvların yerçekimi önleyici kaslarının kontrolünden sorumlu motor nöronlarla ilişkili olarak sona erer. İpsilateral gövde ve proksimal uzuv ekstansörlerinin monosinaptik aktivasyonunu ve kontralateral proksimal ekstansörlerin disinaptik inhibisyonunu üretir (30).

Medial vestibülospinal yol ise, medial, lateral ve inferior vestibüler çekirdeklerden (yarım daire kanalları tarafından algılanan başın açısız rotasyonu) oluşan efferent liflerden meydana gelir. Omuriliğin servikal (ve muhtemelen üst torasik) seviyelerine iner. Baş ve boyun hareketini koordine eden servikal eksenel kasları harekete geçirir. Medial vestibülospinal yolun aracılık ettiği refleksler, hareket sırasında gözler için stabil bir platform sağlar ve ayrıca yerçekimine göre uygun baş pozisyonunu korumak için başı stabilize eder (30). Bu refleks, duruş ve dengenin sürdürülmesi için makula, krista ampullaris, görsel sistem ve eksenel ve uzuv kaslarından beyin sapı ve beyincik tarafından yapılan girdiyi entegre eden birçok karmaşık bağlantıyı içerir (45).

Vestibülospinal refleks ile ilgili bir başka refleks de vestibulokokolik reflekstir. Bu, başı stabilize etme ve boşlukta uygun şekilde yönlendirilmesini sağlayan boyun kaslarını harekete geçirir (45).

2.2.2.b.5.Serebellar vestibüler bağlantılar

Vestibüler sistemin serebellum ile önemli karşılıklı bağlantıları vardır. Serebelluma vestibüler girdi, vestibüler çekirdeklerdeki nöronlardan ve ayrıca periferik vestibüler sinirler ile doğrudan meydana gelir. Serebelluma ulaşan vestibüler sinyaller görsel, okülomotor ve propriyoseptif yollardan gelen bilgilerle bütünleştirilir. Serebellum sırayla, vestibüler çekirdeklere efferent dallar gönderir ve vestibüler sinirden sonra, vestibüler çekirdeklere ikinci en büyük lif girdisini oluşturmaktadır. Serebellum, vestibüler çekirdekler üzerinde hem uyarıcı hem de inhibe edici etkiler gösterse de, ana etkisi inhibisyonudur. Vestibüler çekirdekler ve serebellum arasındaki etkileşim, göz ve baş hareketlerinin koordinasyonunda ve denge ve postüral tonusu kontrol etmede çok önemlidir (30).

2.2.3.Vestibüler sistemin değerlendirilmesi

Vestibüler sistem değerlendirmeleri üzerine ilk testler hayvan denekleri üzerinde olmuştur. İç kulaklarında tahribat oluşturulup, sonrasında kobayın hareketleri gözlenmiştir. 20. Yüzyılın başlarında vestibüler sistemi insan organizmasında değerlendirecek testler denenmeye başlanmıştır (48).

2.2.3.a.Vestibüler fonksiyon testleri

Vestibüler sistemin fonksiyonel muayenesi karmaşıktır çünkü bu değerlendirmeler tamamen motor tepkilere, özellikle de göz hareketlerine ve postüral değişikliklere bağlıdır. Vestibüler testlerin çoğunun temeli, uyarılmış baş hareketleridir. Vestibüler sistem bozuklukları olan hastalarda klinik araştırmalara özel olarak ayrılmış bir alanda, özel ekipmanla yapılabilen birçok vestibüler fonksiyon testi vardır. Bu testlerin yapılma nedenleri şu şekilde sıralanabilir:

1. Klinik geçmiş, fizik muayene ve yatak başı testlerinden elde edilen ön tanıyı doğrulamak,
2. Göz hareketlerinin daha hassas analizi yoluyla okülomotor anormalliklerin belirlenmesi,
3. Görüntüleme çalışmaları veya klinik laboratuvar testleri gibi ek tanısal testlerin gerekip gerekmediğini belirlemek için vestibüler testlerin işlevsel olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Lezyonun yerini bildirebilirler, ancak kural olarak, buna neden olan hastalığın türünü belirleyemezler. Bu nedenle, vestibüler testlerin sonuçları, bir tanı koymak için klinik geçmiş, fiziksel muayene ve sonunda laboratuvar testleri, görüntüleme ve diğer testlerle birlikte analiz edilmelidir (49).

Vestibüler testler:

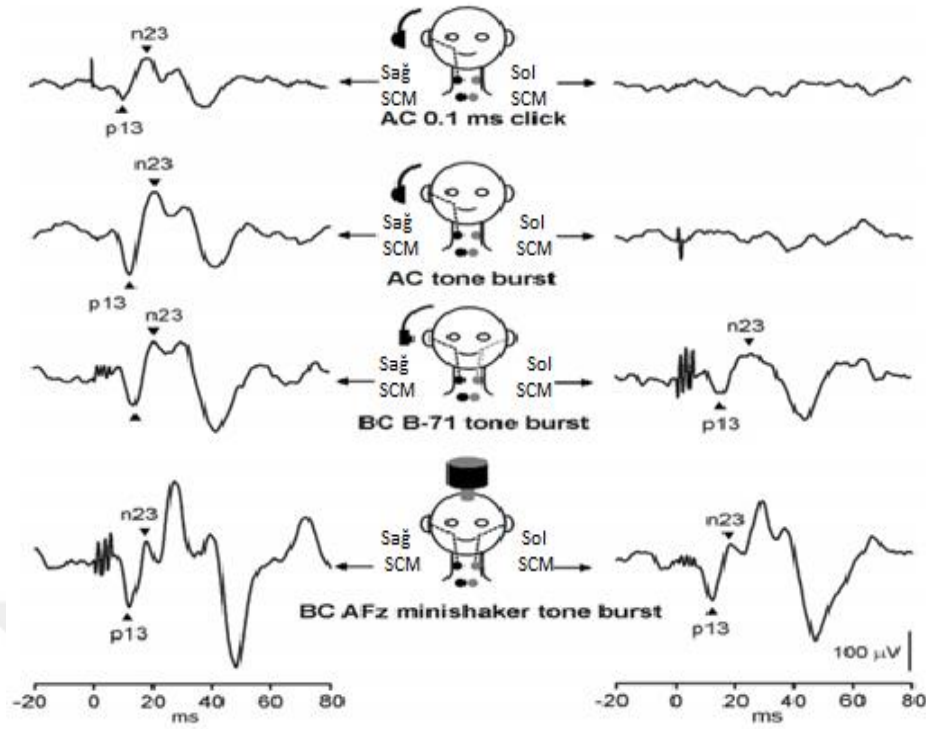
- 1- Elektronistagmografi ve Videonistagmografi
- 2- Gaze testi
- 3- Sakkadik göz hareketleri testi
- 4- Smoothpursit testi
- 5- Optokinetik test
- 6- Statik pozisyonel testler
- 7- Dinamik pozisyonel testler
- 8- Kalorik test
- 9- Rotasyonel vestibüler test
- 10- Vestibüler uyarılmış myojenik potansiyeller (VEMP)
- 11- Video baş itme testi (HeadImpulse/HeadThrust Test) –VHIT

2.2.3.a.1.Vestibüler uyarılmış myojenik potansiyeller (VEMP)

VEMP'ler, yüksek akustik seslere yanıt olarak kaslarda oluşan kısa latanslı elektromiyografik potansiyellerdir. VEMP'lerin, vestibüler sinirlerin kesilmesinden sonra kaybolmaları, ancak ciddi işitme kaybı olan hastalarda hala mevcut olmaları nedeniyle vestibüler sistemden kaynaklandığı artık bilinmektedir. Elektrotlar en sık boyun, sternokleidomastoid (SKM) kaslar, (servikal VEMP veya C-VEMP) ve göz kasları (oküler VEMP veya O-VEMP) üzerine yerleştirilir. C-VEMP yanıtları sakkulustan, O-VEMP yanıtları utrikülden kaynaklanır. VEMP'ler için ses uyaranları, genellikle hava iletimi veya kemik iletimi yoluyla iletilen klik veya ton burst seslerdir. Kemikle iletilen uyaranlar özellikle mekanik işitme kaybı olan hastalarda faydalıdır, ancak her iki tarafı da uyardığı unutulmamalıdır (49). Kulaklar, hava yoluyla iletilen ses veya kemik iletimli titreşimle

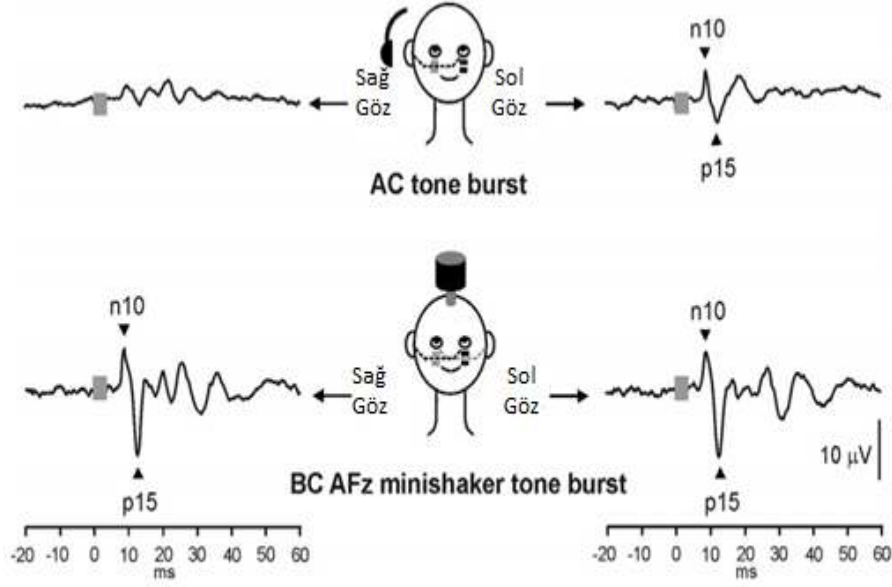
uyarılır ve kas refleksleri, sternokleidomastoid boyun kasları üzerindeki veya alt ekstraoküler kasların yakınındaki elektrotlardan kaydedilir. Hava yolu ile uyarı oluşturulan C-VEMP yanıtları, alt vestibüler sinir ve sakküler afferentlerden elde edilirken, hem hava iletimli hem de kemik ile uyarı oluşturulan O-VEMP yanıtları üst vestibüler sinir veutriküler (ve muhtemelen bazı sakküler) afferentleri test eder. Hava yolu ile uyarılarak oluşturulan C-VEMP yanıtları kemik yolundan daha iyidir ve sakküler fonksiyonları yansıtır. Oysaki kemik uyararı ile oluşan yanıtlar kısmen utriküler cevap olabilir (52).

Servikal vestibüler uyarılmış miyogenik potansiyel testi, sakkül otolit organı ile sternokleidomastoid kası arasında meydana gelen vestibulokolik reflekse (VCR) dayanır. Spesifik olarak, yanıt yolu sekizinci kranial sinirin (CN VIII) alt vestibüler kısmı yoluyla sakkülden lateral vestibüler çekirdeğe doğrudur. Yol daha sonra lateral vestibülospinal yola uzanır. Refleks arkı, SKM'nin aksesuar sinir olan CN XI tarafından inervasyonu ile tamamlanır. VEMP'leri ölçmenin yararı, alt beyin sapı da dahil olmak üzere sakkül, alt vestibüler sinir ve inen vestibülospinal yolların lezyonlarını tanımlama yeteneğidir. VEMP aslında SKM kasının miyogenik bir kaydı olduğundan, net P13 ve N23 bileşenleri ile bir yanıt üretmek kolaydır. Genliği $<1 \mu V$ olan işitsel beyin sapı yanıtı (ABR) gibi diğer uyarılmış potansiyellerle karşılaştırıldığında, VEMP $\sim 200 \mu V$ genliğindedir (30). Test ipsilateral olarak yapılır. Sağ SKM kasının kasılmasını kaydederken, akustik uyarı sağ kulağa iletilir ve hasta uygun sağ SKM kasılmasına neden olmak için başını sola çevirmelidir. Sol SKM kasının kasılmasını kaydederken, akustik uyarı sol kulağa iletilir ve hasta uygun sol SKM kasılmasına neden olmak için başını sağa çevirmelidir (30).



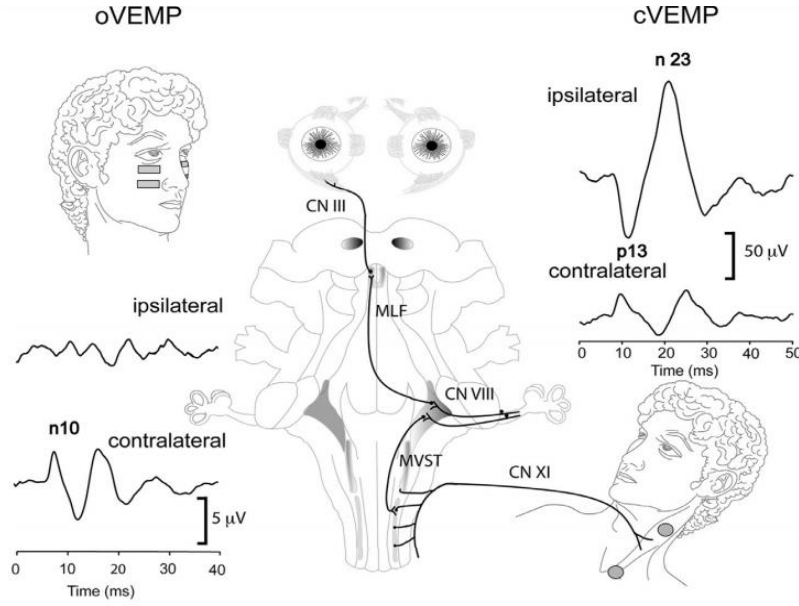
Şekil 10. Dört farklı uyaran tarafından oluşan servikal uyarılmış potansiyeller.

Vestibüler organların ses, titreşim veya galvanik akım ile uyarılması, hassas manyetik bobin sistemleri ile ölçülebilen küçük göz hareketleri üretir. Oküler VEMP, bu göz hareketi sırasında ekstraoküler kaslar tarafından üretilen elektriksel aktiviteyi temsil eder. Uyandırılan göz hareketleri çok küçük olmasına rağmen, O-VEMP'ler, kas aktivitesinde senkronize bir değişiklik oluşturduğundan, göze yakın yerleştirilen yüzey elektrotlarından kaydedilebilir. Çalışmalar, yüzey potansiyelinin korneoretinaldipolden farklı olduğunu ve bir göz kırpma refleksi olmadığını göstermiştir. O-VEMP'lerde en büyük potansiyellere yukarı bakış sırasında gözlerin altından kaydedildiğinde elde edilir ve inferioroblique (IO) kastan kaynaklanır (53).



Şekil 11. AC tone burst ve BC AFz minishaker tone burst uyararı ile elde edilen miyojenik potansiyeller

O-VEMP, kısa gecikmeyle başlayan bir dizi dalgadan oluşur. Tek bir kulağa hava yolu ile ses verildiğinde, en net yanıt kontralateral gözaltında kaydedilir, bu da ağırlıklı olarak kontralateral bir projeksiyonu düşündürür. Yanıt yaklaşık 7 ms'de başlar ve ilk pik yaklaşık 10 ms'de gerçekleşir. İlk pikin polaritesi, yaygın olarak kullanılan vestibüler uyaranların çoğu için negatiftir ve bu nedenle yanıt N10 olarak adlandırılır. N10'u, yaklaşık 15 ms'de (P15) bir pozitif tepe ve yaklaşık 5 ms'lik aralıklarla ek negatif ve pozitif tepe takip eder. Bilateral vestibüler kaybı olan hastalardan alınan kayıtlar genellikle yanıtların tamamen yokluğunu gösterir. Tek taraflı vestibüler kaybı olan hastalarda, kemik yolu stimülasyon ile eş zamanlı olarak her iki kulağın aktivasyonu, ağırlıklı olarak sağlam kulağın karşısındaki gözaltında bir N10 yanıtı oluşur. İpsilateral gözaltında sıklıkla küçük bir rezidüel negatiflik vardır, muhtemelen yakındaki ekstraoküler kaslardan kaynaklanır ve daha sonraki potansiyeller de bu hastalarda genellikle korunur (53).



Şekil 12. Sol kulakta ses uyararı ile oluşan servikal ve oküler miyojenik potansiyeller ve uyararının iletildiğı yolaklar

Çoğu zaman, anormal C-VEMP ve O-VEMP'ler labirentte veya vestibüler sinir boyunca periferik vestibüler problemlere işaret eder. Bunlar, Meniere Hastalığı (MD), vestibüler schwannom (VS), vestibüler nörit (VN), Superior Semisirküler Kanal Dehissansı (SSKD) veya labirent arter trombüsü olarak belirtilmiştir. Bununla birlikte beyin sapı vasküler lezyonlar veya multiple skleroz (MS) gibi merkezi sinir sistemi bozuklukları da neden olabilir (54).

2.2.3.a.2.Video baş itme testi (head impulse/head thrust test) –VHIT

Video baş itme testi (VHIT), Paris'te Barany topluluğu tarafından 2004 yılında rapor edilen ve daha sonra 2005 yılında Ulmer ve Chays tarafından ayrıntılı olarak açıklanan yeni bir testtir. Baş itme testi, her SSK'ın VOR'unu ayrı ayrı incelemeyi mümkün kılan pasif, öngörülemeyen ve yüksek ivmeli bir baş hareketidir. VOR, kafa hareketi sırasında gözü başın tersi yönde hareket ettirerek retina üzerindeki görüntüleri stabilize edebilir, böylece görüntüyü görme alanının merkezinde tutar. VOR'un anatomik bileşeni, periferik vestibüler sistemdeki yarı dairesel kanallar, beyin sapı ve ekstra oküler kaslardaki vestibüler ve oküler motor çekirdeklerdir. VOR kazancı, yavaş faz telafi edici göz hızının baş itme hızına oranı olarak tanımlanır. Normal vestibüler fonksiyonda kazanç 0.79 veya daha yüksek olarak tanımlanmıştır. Bell vd. GN-Otometrics VHIT sistemini kullanarak 30 asemptomatik sağlıklı gönüllülerde lateral yarım daire kanalının VOR kazanım normatif üst sınırı 1.21 ve alt sınırı 0.83 olarak belirtmiştir (55). Tek bir kanalın işlevi

bozulduğunda, baş o kanal düzleminde dönerken, gözler artık hedefte kalmaz, bunun yerine başla birlikte hareket eder. Gözü hızla hedefe geri döndüren bir “yakalama sakkadı”, kusurlu bir VOR'un klinik işaretidir (56).

VHIT klinik uygulamasında testi yapan kişi hastanın arkasında yer alır. Hastadan, belirlenmiş bir hedefe bakması ve işlem süresince gözünü hedeften kaçırmaması istenir. Hastanı başı 30° kadar önce doğru eğilir ve lateral semisirküler kanallar yer düzlemi ile paralel hale getirilir. Göz hareketlerini kayıt eden kamera sistemleri temel olarak iki farklı şekilde çalışabilmektedir. Bunların ilkinde harici bir kamera hastanın yüzüne dönük şekilde uzağa yerleştirilmekte ve göz hareketlerini kaydetmektedir. İkinci yöntemde ise, kamera hastanın başına takacağı bir gözlüğün üzerine yerleştirilmektedir.

Dikey kanalları test ederken, kişi blok halinde döndürülür (orta sagittal düzlemin 45derece soluna veya sağına) ve gözleri orta sagittal düzlem ile aynı hizada yatay olarak ~45 derece saptırılır, böylece dikey impulslar doğrudan dikey bir kanal düzleminde verilir. Göz hareketleri bu nedenle tamamen dikeydir (56).

Başta oluşan hareket SSK'larda endolenfin yer değiştirmesine neden olur. Böylelikle kupulada meydana gelen hareketlenme ile reseptör tüy hücreleri hareketlenir. Oluşan elektiriksel ileti SSK afferentlerinden vestibüler çekirdeklere, oradan da her iki gözün göz kası motonöronlarına iletilir. Dolayısıyla sonuçta ortaya çıkan konjuge göz hareketi, başın dönmesini düzeltir ve öngörülemeyen bir baş dönüşü sırasında bile bakış sabit kalır. Göz hareketi yanıtının nasıl yönlendirildiğini anlamak önemlidir ve bazı özellikleri vardır:

- Göz hareketinin yanıt başlangıcı hızlıdır, baş döndürme uyarısının başlangıcından göz hareketi tepkisinin başlangıcına kadar yaklaşık 8 ms'dir.
- Uyaran her iki gözün telafi edici hareketine neden olur, ancak ayrıntılı ölçümler iki gözün tam olarak eşit olmadığını gösterir.
- Bu yanıtı yöneten başlıca doğrudan sinir yolları bilinmektedir.
- Serebellar uyarılar VOR baskılamasından sorumludur (57).

Vestibülo-oküler yanıtın (VOR) ölçüsü kazançtır. Kazanç, herhangi bir dinamik sistemde çıktı / girdi oranını kapsayan genel bir terimdir. VOR kazancı, kafa hareketi esnasında kafa hızı eğrisi altındaki alana, göz hızı eğrisi altında kalan alanın oranı hesaplanması ile elde edilir (57). "Kazanç", ortalama göz hızı ile ortalama kafa hızı

arasındaki oranı ifade eder (56). Normal VOR kazancı 1.0'a yakındır. Tek taraflı vestibüler kayıp (UVL) olan hastalarda, etkilenen kulakta VOR kazancı azalır (genellikle 0.7'den az). Hastanın başı etkilenen kulağa doğru hareket ettirildiğinde düzeltici sakkadlar oluşur (57).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje no: KA20/160). Bu çalışma 18-50 yaş arasında, 2020 yılında Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Nörootoloji Kliniği'nde 21 kontrol grubu katılımcısıyla ve Endokrinoloji Bölümüne başvuran 20 Tip 1 DM tanılı hasta grubu katılımcısıyla yürütüldü. Katılımcılardan aydınlatılmış onam formu alındı. Katılımcılara, detaylı kulak burun boğaz muayenesinden sonra timpanometri, VHIT, C-VEMP, O-VEMP testleri yapıldı. Çalışmaya alınma kriterleri olarak, baş dönmesi yakınması veya öyküsü olmaması, son 2 hafta içinde vestibüler sistemi etkileyecek herhangi bir ilaç kullanılmamış olması, kafa travması veya geçirilmiş kulak cerrahisi öyküsü olmaması, servikal vertebra veya boyun ile ilgili rahatsızlık olmaması, görme veya gözlerle ilgili bir sorun olmaması, kulak muayenesinin ve spontan nistagmus kayıtlarının normal olması olarak belirlenmiştir. Bu kriterlerin herhangi birine uymayan gönüllüler çalışma dışı bırakılmıştır.

Video baş itme testi, OTOSuite Vestibular (Software Version: 3.00 Build 1007, Otometrics) bilgisayar programı ve video kamera monte edilmiş özel gözlük (Type-1085 ICS impulse) kullanılarak yapıldı. Hasta karşısındaki hedef noktasına 1 m mesafede sandalyede oturtuldu, Goggle takıldı ve hareket etmemesi için katılımcıya göre sabitlendi. Hastaya göre cihaz kalibrasyonu yapıldı. Kalibrasyon bittikten sonra sırasıyla lateral, LARP (left anterior right posterior), RALP (right anterior left posterior) kanal testleri yapıldı. Lateral kanal için hastanın arkasında duruldu, hastanın başı iki elle gözlüğe ve bandına dokunmadan tutuldu. Baş beklenmeden bir şekilde küçük amplitüd ve yüksek hızla (lateral test için baş itme hızı ~100-250°/saniye) sağa veya sola itildi. LARP/RALP kanallarda baş sağa (LARP için) veya sola (RALP için) yaklaşık 35-45° çevrildi, vertikal impulslar sagittal planda verildi (baş itme hızı ~50-250°/saniye). Her kanal için 20 impulse değerlendirmeye alındı. VHIT testinde "overt" ve "covert" sakkadlar, ortalama VOR kazancı, lateral SSK asimetrisi, anterior SSK asimetrisi, posterior SSK asimetrisi, LARP asimetrisi ve RALP asimetrisi 2D ve 3D analiz ile değerlendirildi. Baş itme sırasında ortaya çıkan sakkadlar "covert", baş itme hareketi bittikten sonra ortaya çıkan sakkadlar ise "overt" sakkad olarak kabul edildi. VOR kazancı (VOR gain) normal aralıkları lateral kanal için 0.8-1.2, LARP/RALP için ise 0.7-1.2 olarak kabul edildi.



Şekil 13. VHIT testinde lateral kanallar için hasta ve klinisyen konumu



Şekil 14. VHIT testinde vertikal kanallar için hasta ve klinisyen konumu

O-VEMP için EMG kaydı ‘EP 25’ (Interacoustics Co. Assens, Danimarka) ile kaydedildi. Ag/AgCl elektrotlar kullanıldı. O-VEMP testinde elektrot yerleştirilecek yerler “NuPrep (ABD)” jelle temizlendi. Sonrasında toprak elektrot alna, referans elektrotlar gözaltına (kontralateral olarak), aktif elektrot çeneye yerleştirildi. Test esnasında hastadan oturur pozisyondayken gözleriyle 30-40 derecelik açı ile yukarı bakması istendi. 500 Hz tone burst uyaran, alternate polaritede, 5.1 Hz uyarılma sıklığında, 105 dBnHL şiddetinde sinyal ile insert kulaklıklar kullanılarak iletildi. Sinyal gönderilen kulağın kontralateral tarafındaki inferior oblik kastan kayıtlama yapıldı. Test esnasında çift trase kayıtlamaya özen gösterildi. Her bir trase için 200 sweep alındı. Dalga formlarından ilk negatif olan N10, ilk pozitif olan P15 olarak adlandırıldı.



Şekil 15. O-VEMP elektrot yerleşimi ve hasta pozisyonu

C-VEMP testinde de O-VEMP’e benzer şekilde elektrot yerleştirilecek yerler “NuPrep (ABD)” jelle temizlendi. Sonrasında aktif elektrot SKM kasının 1/3 orta kısmına, referans elektrot sternoklavikular eklem üzerine, toprak elektrot ise alna yerleştirildi. Test esnasında SKM kasının kasılı kalması için hastadan oturur pozisyondayken başını test edilen tarafın aksi yönünde çevirmesi ve fleksiyonda tutması istendi. 500 Hz ton burst uyaran, alternate polaritede, 5.1 Hz uyarılma sıklığında, 105 dBnHL şiddetinde insert

kulaklıklar kullanılarak iletildi. Sinyal gönderilen kulağın ipsilateral tarafındaki SKM kasından kayıtlama yapıldı. Test esnasında çift trase kayıt alınarak, dalgalar toplandı. Her bir trase için 200 sweep alındı. Dalga formlarından ilk pozitif olan P13, ilk negatif olan N23 olarak adlandırıldı.



Şekil 16. C-VEMP için elektrot yerleşimi ve hasta pozisyonu

Katılımcıların her iki kulaktan elde edilen immitansmetrik ölçümleri ‘GSI TympStar Pro’ cihazıyla yapılmıştır. Timpanometrik ölçümler ve GBT 200 ila -400 daPa basınç aralığında yapılmıştır. Akustik refleks eşikleri 500, 1000, 2000, 4000 Hz’de (sağ/sol kulak) saptanmıştır. Cihaz kalibrasyonları her sene cihazların dağıtımçı şirketi tarafından periyodik olarak yapılmaktadır.

İstatistiksel Yöntem

Çalışma kapsamında elde edilen verilere ilişkin istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 25 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kullanılan kategorik değişkenler kategorik için tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde olarak verilirken, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Kullanılan verilerin

dağılımının saptanabilmesi için Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Çalışmada ele alınan ikili karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için Ki Kare analizi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Spearman Korelasyon analizi, sürekli normal dağılım gösteren değişkenlerin kategorik değişken ile karşılaştırılması için Independent Sample t test ve sürekli normal dağılım göstermeyen değişkenlerin kategorik değişken ile karşılaştırılması için Mann Whitne U test kullanılmıştır. Çalışmada kurulan hipotezler 0,05 yanılma payı ile test edilmiş olup, istatistik analizi sonucunda elde edilen p değeri 0,05'ten küçük olduğu değerler için kurulan yokluk hipotezi reddedilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya 41 kişi katılmıştır. Gruplar tip 1 DM tanısı olan 20 hastadan ve DM tanısı olmayan 21 sağlıklı gönüllüden oluşmuştur. Tip 1 diyabetli grupta kadın erkek sayısı eşit, kontrol grubunda ise 13 kadın (%61,9), 8 erkek (%38,1) gönüllü vardır. Kontrol grubunda yaş ortalaması $31,14 \pm 7,38$ (min:22, maks:47), hasta grubunda $29,80 \pm 8,50$ (min:19, maks:47) idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 3). Çalışmaya katılan tip 1 diyabetli hastaların ortalama tanı süresi $12 \pm 7,43$ (min:1, maks:23) yıl olarak tespit edildi.

Tablo 3. Katılımcıların ortalama yaş ve cinsiyet sonuçları.

		Kontrol Grubu		Tip 1 Diyabet		<i>p</i>
		Frekans	%	Frekans	%	
Cinsiyet	Kadın	13	61,9	10	50,0	0,443
	Erkek	8	38,1	10	50,0	
Yaş		Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	<i>p</i>
		31,14	7,38	29,80	8,50	0,403

Diyabetli hastalarda kan sonuçları değerlendirildiğinde; HbA1c ortalama $8,28 \pm 1,96$ (min:5,4, maks:12,7), Açlık plazma glukoz değerleri ortalama $161,2 \pm 54,3$ mg/dl (min:84, maks:268), HDL değerleri ortalama $50,49 \pm 12,7$ mg/dl, LDL değerleri ortalaması $120,4 \pm 46,3$ mg/dl ve Trigliserid değerleri ortalaması $103,9 \pm 99,3$ mg/dl idi. Her iki grup karşılaştırıldığında HbA1c ($p=0,00$), Açlık glukoz ($p=0,00$) ve Trigliserid ($p=0,04$) arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Kontrol ve tip 1 DM tanılı grup arasında kan sonuçları analizi

	Sağlıklı kontrol Ort, SD (min-maks)	Tip 1 DM Ort, SD (min-maks)	<i>p</i>
HbA1c	$4,97 \pm 0,33$ (4,2-5,5)	$8,28 \pm 1,96$ (5,4-12,7)	0.00*
Açlık glukoz	$86,7 \pm 5,09$ (78-97)	$161,2 \pm 54,3$ (84-268)	0.00*
HDL	$55,6 \pm 10,31$	$50,49 \pm 12,7$	0,16
LDL	$92,3 \pm 26,87$	$120,4 \pm 46,3$	0,22
Trigliserid	$69,5 \pm 14,26$	$103,9 \pm 99,3$	0,04*

Çalışmada yer alan her iki gruptaki toplam 41 katılımcının timpanometri sonuçlarının tümünde tip A timpanogram sonucu elde edilmiştir. Katılımcılarda iletim tipi işitme kaybı ve orta kulakta çalışmamızı etkileyecek bir sorun olmadığı kanaatine varılmıştır.

Servikal Vestibüler Uyarılmış Potansiyeller sonuçlarını incelediğimizde, kontrol grubunda her iki kulak toplam P1 latans ortalaması $15,17 \pm 1,65$ ms, N1 latans ortalaması $24,18 \pm 2,04$ ms, hasta grubunda P1 latans ortalaması $16,84 \pm 2$ ms, N1 ise $26,71 \pm 2,89$ ms idi. Gruplar arasında sağ ve sol kulaklar ayrı ayrı ve toplamaları alınarak değerlendirildiğinde, C-VEMP P1 ve N1 latans ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi ($p < 0,05$). Hasta grupta latans değerlerinin uzamış olduğu gözlemlendi. Gruplar arasında N1-P1 latans farkı, N1-P1 amplitüdlere ve asimetri oranları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 5).

Tablo 5. C-VEMP sonuçlarının kontrol ve diyabetli gruba göre analizi

C-VEMP		Kontrol Grubu		Tip 1 Diyabet		
		Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
P1	Sağ	15,11	1,43	16,92	1,90	0,002*
	Sol	15,24	1,87	16,77	2,15	0,020*
Toplam P1		15,17	1,65	16,84	2,00	0,000*
N1	Sağ	24,09	1,95	26,88	2,64	0,001*
	Sol	24,27	2,17	26,53	3,18	0,012*
N1		24,18	2,04	26,71	2,89	0,000*
N1-P1 latans farkı	Sağ	8,98	1,72	9,97	1,73	0,08
	Sol	9,03	2,26	9,77	2,22	0,367
N1-P1 latans farkı		9,01	1,98	9,87	1,96	0,052
N1-P1 amplitüd	Sağ	102,63	55,16	102,68	71,80	0,998
	Sol	102,32	64,57	86,61	57,23	0,414
N1-P1 amplitüd		102,48	59,31	94,65	64,60	0,57
(LA-SA)/(R+L)		0,24	0,17	0,16	0,11	0,068

Oküler Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyel sonuçlarını incelediğimizde, kontrol grubunda her iki kulak P1 latans ortalaması $15,21 \pm 1,15$ ms, N1 latans ortalaması $10,48 \pm 0,77$ ms, diyabetli grupta ise P1 latans ortalaması $15,72 \pm 2,56$ ms ve N1 latans ortalaması $11,02 \pm 2,35$ ms idi. Gruplar arası sağ ve sol kulaklar arasında O-VEMP N1 ve P1 latanslarında, N1-P1 latans farkında, N1-P1 amplitüdlere ve asimetri oranları arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir (Tablo 6).

Tablo 6. O-VEMP sonuçlarının kontrol ve diyabetli gruba göre analizi

O-VEMP							p
			Kontrol Grubu		Tip 1 Diyabet		
			Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
P1	kulak	Sağ	15,03	1,13	15,52	2,21	0,387
		Sol	15,40	1,17	15,92	2,92	0,455
P1			15,21	1,15	15,72	2,56	0,252
N1	kulak	Sağ	10,35	0,70	10,77	2,32	0,449
		Sol	10,62	0,82	11,27	2,41	0,251
N1			10,48	0,77	11,02	2,35	0,167
N1-P1 latans farkı	kulak	Sağ	4,68	1,23	4,75	0,92	0,843
		Sol	4,78	1,01	4,70	1,25	0,827
N1-P1 latans farkı			4,73	1,12	4,73	1,08	0,982
N1-P1 amplitüd	kulak	Sağ	12,18	7,65	14,86	10,23	0,352
		Sol	11,91	10,53	9,80	7,57	0,466
N1-P1 amplitüd			12,05	9,09	12,33	9,24	0,889
(LA-SA)/(R+L)			0,16	0,13	0,27	0,19	0,051

Video Baş İtme Testi sonuçlarında Diyabetli grup sağ lateral SSK kazancı $1,05 \pm 0,12$, sol lateral SSK kazancı $0,96 \pm 0,08$, sağ anterior SSK kazancı $0,93 \pm 0,16$, sol anterior SSK kazancı $0,94 \pm 0,12$, sağ posterior SSK kazancı $0,82 \pm 0,16$, sol posterior SSK kazancı ise $0,84 \pm 0,16$ idi. Gruplar arasında kazançlar açısından sağ ve sol kulaklar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir [$p > 0,05$], Tablo 7].

Tablo 7. Gruplar arası VHIT test analizi sonuçları

VHIT						<i>p</i>
		Kontrol Grubu		Tip 1 Diyabet		
		Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Lateral	Sağ	1,00	0,11	1,05	0,12	0,123
	Sol	0,94	0,08	0,96	0,08	0,444
Anterior	Sağ	0,83	0,10	0,93	0,16	0,058
	Sol	0,91	0,13	0,94	0,12	0,557
Posterior	Sağ	0,78	0,12	0,82	0,16	0,296
	Sol	0,84	0,14	0,84	0,16	0,774

Tip 1 diyabetli grupta HbA1c değeri 6,5 altı ve üstü olan hastaların C-VEMP P1 ve N1 latans sonuçlarını karşılaştırdığımızda anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir (Tablo 8).

Tablo 8. HbA1c ve C-VEMP analizi.

C-VEMP	HbA1c				p
	<6,5		=>6,5		
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
P1	16,11	1,65	15,98	2,02	0,907
N1	25,22	2,46	25,42	2,81	0,901

Servikal Vestibüler Uyarılmış Potansiyel verileri ve kan değerleri arasında Korelasyon analiz sonuçları; HbA1c ile açlık glikoz arasında artı yönlü %73,4'lük ilişki ve LDL ile Trigliserid arasında artı yönlü %50,5'lik ilişki elde edildi. Fakat HDL ile LDL arasında eksi yönlü %54,6'luk ve HDL ile Trigliserid arasında eksi yönlü %51,6'luk ilişki elde edildi. C-VEMP ile açlık glikozu ve HbA1c arasında korelasyon tespit edilmemiştir (Tablo 9).

Tablo 9. C-VEMP ve kan değerleri arasında korelasyon analizi.

Correlations								
			C-VEMP	HbA1c	Açlık Glikoz	HDL	LDL	Triglis erid
Spe ar ma n's rho	C-VEMP	Correlation Coefficient	1,000	0,136	-0,004	-0,281	0,372	0,218
		Sig. (2-tailed)		0,569	0,987	0,230	0,107	0,355
		N	40	20	20	20	20	20
	HbA1c	Correlation Coefficient	0,136	1,000	,734**	-0,318	0,352	0,434
		Sig. (2-tailed)	0,569		0,000	0,172	0,128	0,056
		N	20	20	20	20	20	20
	Açlık Glikoz	Correlation Coefficient	-0,004	,734**	1,000	-0,071	0,212	0,338
		Sig. (2-tailed)	0,987	0,000		0,767	0,369	0,144
		N	20	20	20	20	20	20
	HDL	Correlation Coefficient	-0,281	-0,318	-0,071	1,000	-,546*	-,516*
		Sig. (2-tailed)	0,230	0,172	0,767		0,013	0,020
		N	20	20	20	20	20	20
	LDL	Correlation Coefficient	0,372	0,352	0,212	-,546*	1,000	,505*
		Sig. (2-tailed)	0,107	0,128	0,369	0,013		0,023
		N	20	20	20	20	20	20
	Triglis erid	Correlation Coefficient	0,218	0,434	0,338	-,516*	,505*	1,000
		Sig. (2-tailed)	0,355	0,056	0,144	0,020	0,023	
		N	20	20	20	20	20	20
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).								
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).								

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda tip1 diyabetli yetişkin hastalarda vestibüler sistemi değerlendirmek ve kontrol grubu gönüllülerle karşılaştırmak amaçlanmıştır. Tip 1 DM insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (1). Diyabet mikrovasküler, makrovasküler komplikasyonlar yapmaktadır. Biz de çalışmamızda tip 1 DM hastalarında vestibüler sistemin etkilenip etkilenmediğini araştırdık. Çalışma verileri sonucunda C-VEMP değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde latans uzaması elde ettik. O-VEMP ve VHIT test sonuçlarında sağlıklı kontrol grubuyla aralarında anlamlı bir fark gözlemlenemedi. Bu veriler doğrultusunda sakkül ve/veya inferior vestibüler sinirin tip 1 DM hastalarında etkilenmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde C-VEMP birçok kulak hastalığında çalışılmıştır. Endolenfatik hidropsta % 54'ünün etkilenen taraftaki uyaranlara C-VEMP yanıtı olmadığını gösterilmiştir (58,59). BPPV hastalarında yapılan çalışmalarda %16.7 'sinde anormal C-VEMP olduğu ve otolit organlarının kronik bir işlev bozukluğuna bağlı olduğunu belirtmişlerdir (60,61). Vestibüler migren (VM) tanısı almış hastalarda yapılan C-VEMP çalışmalarında sağlıklı gönüllülere kıyasla C-VEMP amplitüdlerinde de azalma gözlenmiştir (62,63). Murofushi ve ark.'ları VM'li hastaların iki tip anormal bulguya sahip olabileceğini bildirmiştir. Birincisi, merkezi sinir sisteminde veya retrolabirente lezyonları düşündüren latans uzaması, ikincisi de 1000 Hz'de C-VEMP eşiklerinin elde edilmesidir. Bu sonuçlar doğrultusunda VM periferik veya santral yollarla ilişkili olabileceğini öngörmüşlerdir (64). Vestibüler nörit (VN) tanısı almış hastalarda yapılan C-VEMP çalışmalarında, inferior vestibüler sinir tutulumunda ipsilateral P13-N23 C-VEMP amplitüdünün azaldığı veya yanıtın gözlenmediği tespit edilmiştir (65). Ayrıca vestibüler sinirleri etkileyen demiyelinizan nöropatilerde veya merkezi sinir sistem hastalıklarında gecikmiş latanslarla karşılaşılabilirdiği belirtilmiştir (66).

Diabetes Mellitus tanısı almış hastalarda yapılmış çalışmalarda, kesin mekanizması ve en çok tutulan bölgesi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da, vestibüler sistem disfonksiyonu gösterilmiştir. DM, periferik nöropati ve retinopati gibi kronik dejeneratif komplikasyonlara neden olmakta ve buna bağlı olarak da denge bozukluğu meydana gelebileceği bildirilmiştir (67,68). Bununla birlikte, literatürde yapılmış son çalışmalarda

diyabetli hastalarda periferik end organ patolojilerinin neden olduğu vestibüler disfonksiyonun, diyabetin belirgin bir komplikasyonu olduğu kanaatine varılmıştır (69,70). Diyabetik hastalarda vestibüler disfonksiyon oranı sağlıklı insanlara göre %70 daha yüksek gösterilmiştir (69). Periferik vestibüler end organ patolojilerinde diyabetik nöropatinin de rolü mevcuttur (71). Literatürde yapılmış son çalışmalarda belirgin vestibüler semptomları olmayan DM'li hastalarda vestibüler disfonksiyon tespit edilmiştir ve 'subklinik vestibüler nöropati' olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle de DM'li hastalarda vestibüler semptom olmamasına rağmen vestibüler patolojinin objektif vestibüler tanı test araçlarıyla belirlenmesi önerilmektedir (72). Ward ve ark., tip 2 DM'li hastalarda tüm vestibüler uç organların etkilenebileceğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte, süperior ve lateral SSK, utrikül ve sakkül için disfonksiyon prevalansının, posterior SSK disfonksiyonundan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (73).

Hayvan çalışmalarında deneysel olarak indüklenen DM'de, sakkülde tip 1 saç hücresi kaybı ve vestibulokoklear sinir miyelin dejenerasyonu, hipergliseminin indüklediği metabolik strese bağlı olarak gösterilmiştir. Metabolik stresin bir sonucu olarak, ekstraselüler matriks aşırı üretimi, lizozom ve lipid damlacıklarının utrikül ve sakkülde biriktiği gözlenmiştir (74,75). Bununla birlikte fazla hücre dışı matriks birikimi nedeniyle, oksijen ve atık ürünlerin difüzyonunun bozulmasıyla da otolit organda tüylü hücre dejenerasyonu tespit edilmiştir. Ayrıca, diyabetik sıçanlarda vestibulokoklear sinirde miyelin kılıf lamellerinin bozulduğu ve miyelin kılıfının incelendiği gösterilmiştir (74). 2001'de Perez ve ark. deneysel olarak indüklenen tip 2 DM'de vestibüler uyarılmış potansiyelleri değerlendirmiş ve diyabetik hayvanlarda azalmış amplitüd ile önemli ölçüde uzamış ilk dalga gecikmesi elde etmişlerdir (76).

Literatürde diyabetli hastalarda yapılmış birkaç C-VEMP çalışması mevcuttur. Bektaş ve ark. 2008'de diyabetik nöropatisi (DNP) olan 25 insüline bağımlı olmayan DM hastasında, DNP'siz 13 insüline bağımlı olmayan DM hastasında ve 21 sağlıklı denekte C-VEMP sonuçlarında DNP olan veya olmayan hastalar arasında anlamlı fark elde etmemişlerdir (77). Kalkan ve ark.'nın 2016'da tip 2 DPN tanısı almamış 33 DM'li, 33 DPN tanısı almış olan hastalar ile 35 kontrol grubu arasında, sol ve sağ kulak için C-VEMP ve O-VEMP latansları açısından anlamlı farklılık gözlenmediğini belirtmişlerdir (4). Konukseven ve ark.'nın 30 diyabetik, 30 prediyabetik hasta ve 31 yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubuyla yaptıkları çalışmalarında grupların C-VEMP değerleri incelendiğinde, tip 2 DM grubundaki deneklerin, prediyabetik ve kontrol grubundakilere

göre daha uzamış P1 ve N1 latanslarına sahip oldukları gözlenmiştir (72). Fakat Kamali ve ark. yapmış oldukları çalışmada C-VEMP latanslarının DNP'li veya DNP'siz tip 1 diyabetik hastalarda anlamlı olarak uzadığını, ancak amplitüd değerlerinin çalışma gruplarında benzer olduğunu göstermiştir. Bu veriler doğrultusunda VEMP'lerin retrolabirentin lezyonları, özellikle de vestibülospinal yolak lezyonlarını gösterebileceğini belirtmişlerdir (78). Yazarlar, Murofushi ve ark.'nın Meniere (MD), vestibüler nörit (VN), akustik nöroma (AN) ve multipl skleroz (MS) hastaları çalışmalarına da dayanarak C-VEMP yanıtlarında latanslardaki uzamayı vestibülospinal yolağındaki patolojilere bağlamışlardır (77,78). Son çalışmalar, BPPV'nin sağlıklı kontrollere kıyasla hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli kişilerde daha sık görüldüğünü gösterilmiştir. Burada patofizyolojik olarak utrikül ve sakül maküler dejenerasyon ve buna bağlı olarak otokoniyasyon hareketlerinin neden olabileceği öngörülmüştür (80,81).

Çalışmamızda tip 1 DM hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde uzamış P1, N1 C-VEMP latansları elde ettik. Amplitüd değerleri arasında anlamlı bir farklılık tespit etmedik. Bu sonuçlar doğrultusunda sakkül makülası ve/veya inferior vestibüler sinir yolağındaki etkilenmiş olduğunu düşünmekteyiz. Literatür verileri ile karşılaştırdığımızda benzer sonuçlar mevcuttur.

Oküler VEMP'ler, vestibüler çekirdeklerin ve medial longitudinal fasciculus (MLF) içinde bulunan çapraz vestibülo-oküler refleks (VOR) yollarının işlevini yansıtır. Bu nedenle, vestibüler çekirdekleri içeren lezyonlar O-VEMP'lerde anormallikler gösterebilir, MLF, çapraz ventral tegmental yol, okülomotor çekirdekler ve Cajal interstisyel çekirdeğini içeren lezyonlar O-VEMP'leri bozabilir (82).

Oküler VEMP'lerle ilgili olarak, 30 MS hastasının katıldığı bir çalışmada en az bir tarafta hastaların %30'unda uzamış latansın olduğu ve %40'ında yanıt olmadığı bulunmuştur. MS hastalarında O-VEMP'lerin ve C-VEMP'lerin ortalama latansları önemli ölçüde artmıştır (83). 62 MS hastasıyla yapılan bir başka çalışmada, anormal C-VEMP'lerden daha yüksek bir anormal O-VEMP prevalansı bulunmuştur (%45,2'ye karşı %17,7, $p<0.01$). Bu çalışmada düşük amplitüdlere göre çoğunlukla uzamış latanslar gözlenmiştir (84). Son çalışmalarda hem VM hem de MD grupları önemli ölçüde azalmış C-VEMP ve O-VEMP amplitüdlere göstermiş olsa da, farklı uyaran modalitelerine yanıt olarak VEMP'lerin sonucunda bazı farklılıklar elde edilmiştir. Zuniga ve ark.'nın yaptığı çalışmada klik uyaran seslerle stimülasyon sırasında, hem C-VEMP'lerin hem de O-

VEMP'lerin amplitüdleri, kontrollere kıyasla hem VM hem de MD gruplarında önemli ölçüde azalmış olarak tespit edilmiştir. Aksine VM grubu, tone burst seslerinin neden olduğu O-VEMP'lerde bir farklılık göstermezken, MD'li hastalar önemli bir azalma göstermiş ve kemik iletimli titreşim (BCV) ile uyarıldığında, O-VEMP'lerin amplitüdü VM ve MD grupları arasında herhangi bir farklılık göstermemiştir (85). Taylor ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışma, kontrollerle, VM ve MD arasında O-VEMP'lerin amplitüdleri veya simetrisinde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (86).

Servikal VEMP'nin aksine, O-VEMP'nin VN'deki tanısal değeri daha düşük olabilmektedir. Beklendiği gibi, total ve süperior VN hastalarının çoğu, hava yoluyla iletilen sese ve kemikle iletilen titreşime anormal O-VEMP tepkileri gösterir, çünkü O-VEMP esas olarak kalorik testler kullanılarak değerlendirilebilen süperior vestibüler sinir işlevlerini yansıtmaktadır (87). SVN'de, simetrik C-VEMP yanıtları korunurken kontralateral O-VEMP N1 amplitüdü azalır veya yoktur (9).

Linda ve ark.'nın tip 2 diyabetli hastalarla yaptığı çalışmada 40-65 yaş arası 19 DM hastası, 18 BPPV tanılı hasta, 14 BPPV + DM tanısı almış hasta ve 20 sağlıklı gönüllüden oluşan çalışma grupları arasında OVEMP latanslarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit etmemişlerdir (88). Konukseven ve ark.'nın 30 diyabetik, 30 prediyabetik hasta ve 31 yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubuyla olan çalışmalarında O-VEMP için tip 2 DM grubu, kontrol ve prediyabetik gruplara göre daha uzun N1 ve P1 latanslarına sahip olduğu görülmüştür (72).

Literatürde ise tip 1 diyabetli hasta için yapılmış O-VEMP çalışması mevcut değildir. Çalışmamızda tip 1 DM hastalarda kontrol grubuna göre O-VEMP P1, N1 latansları ve amplitüd değerleri arasında anlamlı bir farklılık tespit etmedik. Bu sonuçlar doğrultusunda utrikül ve süperior vestibüler sinirinin erişkin tip 1 diyabeti olan hastalarda etkilenmediği kanaatine vardık.

Vestibülo-oküler refleks, kafa hareketi sırasında gözü başın tersi yönde hareket ettirerek retina üzerindeki görüntüleri stabilize ederek görüntüyü görme alanının merkezinde tutar. VOR'un anatomik bileşeni, periferik vestibüler sistemdeki semisirküler kanallar, beyin sapı ve ekstra oküler kaslardaki vestibüler ve oküler motor çekirdeklerdir. Kalkan ve ark.'nın 33 tip 2 DM hasta grubu, 33 DPN tanılı hasta grubu ve yaş ve cinsiyet uyumlu 35 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada, VHIT değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı elde edilmemiştir (4). Guan ve ark. 33 VN'li hasta, 43

BPPV'li hasta ve 50 sağlıklı kontrolde yaptığı çalışmada, VN hastalarında kontrol grubu ve BPPV hastalarına göre azalmış vertikal ve horizontal VOR kazançları elde edilirken, asimetrik kanallarda azalma gözlenmiştir. VN tanısında VHIT duyarlılığı % 87.9 olarak tespit edilmiştir ve erken teşhisinde kullanılabileceği belirtilmiştir (89).

Blödow ve ark. 52 VN, 31 vestibüler schwannoma (VS), 22 MD ve 12 bilateral vestibülopati (BV) tanılı toplamda 117 hastadan oluşan bir grup ile 20 sağlıklı gönüllüden oluşan bir kontrol grubu arasında VHIT sonuçları değerlendirilmiş ve VN (% 94,2), VS (% 61,3), MD (% 54,5) ve BV'de (% 91,7) anormal bir VHIT bulguları elde edilmiştir (90). Ünsal ve ark. Meniere hastalarında yaptıkları bir çalışmada etkilenen kulakların VHIT test kazanç değerlerinde sağlıklı kulaklara göre anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Sonuçlar doğrultusunda VHIT'de elde edilen yüksek asimetri yüzdesini, SSK'ın Meniere hastalığından etkilenebileceği şeklinde yorumlamışlardır (91).

Literatürde ise tip 1 diyabetli hasta için yapılmış VHIT çalışması mevcut değildir. Çalışmamızda tip 1 DM hastaların VHIT sonuçlarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık tespit etmedik. Bu sonuçlar doğrultusunda tip 1 diyabetli hastalarda SSK ampullalarında ve çıkan afferent yolağın etkilenmediğini düşünmekteyiz.

Agrawal ve ark.'nın 5086 denge kaybı tanısı almış olan hastalarda yapmış oldukları çalışmada 40 yaş ve üzerindeki yetişkinlerin % 35,4'ünde vestibüler disfonksiyon tespit etmişlerdir. Bu veriler doğrultusunda tip 1 DM tanısı olan 20 hastamızın 3'ünde, kontrol grubumuzun 1'inde yaş aralığı 40 ile 50 arasındadır. Yaş ortalamaları arasında hasta ve kontrol grubu arasında yaptığımız analizde anlamlı farklılığın olmadığı tespit edilmiştir. Yaş dağılımı açısından her iki grup homojendir.

Tip 1 diyabetli hastalar içerisinde HbA1c açlık glukoz ve C-VEMP arasında yapılan analizde korelasyon elde edilmemiştir. Konukseven ve ark. C-VEMP ve O-VEMP 'in P1 latanslarının diyabetik grupta HbA1c ve açlık plazma glukozu seviyesi ile pozitif korelasyon gösterdiğini elde ettiler (72). Çalışmamızda HbA1c ve açlık glikoz değerleri arasında pozitif korelasyon olduğunu gözlemledik. HbA1c ve açlık glikoz değerlerinin yüksekliği çalışmanın yapıldığı dönem ve öncesindeki birkaç ayın glikoz ortalamalarını yansıtmaktadır. Bu nedenle hastalardaki yüksek glikoz değerleri uzun dönemi yansıtmamaktadır. C-VEMP latanslarındaki uzama ise uzun dönemde oluşabilecek patofizyolojinin yansımasıdır.

Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirdiğimizde C-VEMP'te elde ettiğimiz uzamış latansların sakkül makülası ve/veya inferior vestibüler sinir yolağının etkilenmiş olduğunu düşünmekteyiz. Tip 1 Diabetes Mellitusta hastalığın patofizyolojisi incelendiğinde hipergliseminin neden olduğu birçok hücresel metabolik etki bulunmaktadır. Yapılan hayvan deneyi çalışmalarında hipergliseminin indüklediği metabolik strese bağlı olarak sakkülde tip 1 tüylü hücrelerde kayba ve vestibüler nöronlarda myelin dejenerasyonuna rastlanmıştır. Çalışmamızda da benzer patofizyolonin etken olduğunu düşünerek inferior vestibüler sinirin ve sakkülün bu nedenle etkilenmiş olduğunu düşünmekteyiz.

Yaptığımız kontrol grubu veri çalışmasında, P13-N23 latans değerlerinde standart sapmanın küçük olmasına karşın, amplitüd değerlerinde standart sapmanın büyük olduğunu belirledik. Bu durumda ayırıcı tanıda latansın daha belirleyici olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca yapılan çalışmalar arasındaki farklılıkların SKM kas fibrilleri miktarına (92) ya da hastanın gösterdiği kas eforun ve testin uygulanması sırasında meydana gelebilen kas yorgunluğundan kaynaklanabileceği göz önüne alınmalıdır (93,94).

Literatürde tip 2 diyabetli hastalarda C-VEMP, O-VEMP ve VHIT ile çalışmalar yapılmış ancak tip 1 diyabetli hastalarda sadece C-VEMP'in yapıldığı bir çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamız erişkin tip 1 diyabetli hastalarda O-VEMP ve VHIT'in yapıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda fazladan komplikasyon tanısı almış bir grubun olmaması ve karşılaştırılmaması çalışmamızın eksik bir tarafı olarak düşünülebilir. Çalışma popülasyonumuz 21 sağlıklı ve 20 Tip 1 Diyabetli hastadan oluşmakta, fakat daha geniş popülasyonların olduğu çalışmalar ile sonuçların desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kliniğimizde tip 1 diyabet tanısı almış 20 hasta ve 21 kontrol grubuna timpanometri, C-VEMP, O-VEMP, VHIT, kan testleri yapılmış vestibüler sistemleri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

1. Çalışmamızda tip 1 diyabetli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet arasındaki analizlerde anlamlı farklılık elde edilmedi böylelikle homojen bir dağılımda veri analizi yaptığımızı düşünmekteyiz.

2. Tip 1 DM hastalarının kontrol grubuyla C-VEMP P1, N1 latanslarını karşılaştırdığımızda hasta grubun hem P1 hem de N1 latanslarında uzamış sonuçlar elde ettik.

3. Tip 1 DM hastalarının kontrol grubuyla O-VEMP P1, N1 latanslarını karşılaştırdığımızda anlamlı bir farklılık elde etmedik. Literatürde tip 1 diyabetli hastaya yapılmış O-VEMP verilerine rastlamadık.

4. Tip 1 DM hastalarının kontrol grubuyla VHIT sonuçlarını karşılaştırdık ve kontrol grubuyla anlamlı bir fark elde etmedik. Literatürde tip 1 diyabetli hastaya yapılmış VHIT verilerine rastlamadık.

5. Tip 1 diyabetli hastalar içerisinde HbA1c, açlık glukoz ve C-VEMP arasında yapılan analizde korelasyon elde etmedik.

6. Bu sonuçlar doğrultusunda sakkül makülası ve/veya inferior vestibüler sinir yolağının etkilenmiş olduğunu düşünmekteyiz. Literatür verileri ile karşılaştırdığımızda benzer sonuçlar mevcuttur.

7. Literatür bilgileri ve sonuçlarımız değerlendirildiğinde tip 1 DM hastalarında vestibüler sistem değerlendirilmesi ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

- 1) TEMD. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu. 2020:15.
- 2) Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019; 127 (1):1–7.
- 3) Bittar RSM, Sunchez TG, Santoro PP. Medeiros IRT. O metabolismo da glucose e o ovid interno arq otorringol. 1988;2:39-44.
- 4) Kalkan, M, Bayram A, Gökay F, Cura HS. & Mutlu C. Assessment of vestibular-evoked myogenic potentials and video head impulse test in type 2 diabetes mellitus patients with or without polyneuropathy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275:719-724.
- 5) Mangabeira Albernaz PL. & Zuma E Maia FC. The video head impulse test. *Acta Otolaryngol*. 2014;134: 1245-50.
- 6) Ardıç FN. (Ed.). *Vertigo*. İzmir: Güven Kitabevi; 2004: 267-270.
- 7) Strupp M, Dieterich M, Zwergal A & Brandt T. Diagnosis and treatment options in vertigo syndromes. *Nervenarzt*. 2015;86:1277-90.
- 8) Kokten N, Karaca S, İncesulu A, ve Kalcıoğlu MT. Semisirküler kanalların fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yeni, objektif bir test: Video baş savurma testi ile ilgili bir derleme. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg*. 2017;27(5):241-250.
- 9) Długaiczek J. Ocular Vestibular Evoked Myogenic Potentials: Where Are We Now? *Otol Neurotol*. 2017;38(10): 513-521.
- 10) Yılmaz MT. Editörden, *Galenos aylık sağlık meslek dergisi*, 1997;1, 3.
- 11) Watkins PJ, Drury PL, Howell SL. *Diabetes and its management*. (5th ed.). Blackwell Co. 1996
- 12) Sodeman WA, Sodeman TM. *Sodeman Pathologic Physiology Mechanisms of Disease*. (Cesur V, Kemal N. Trans.). Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi. 1992 (Original work published 1992)

- 13) Boyle JP, Engelgau MM, Thompson TJ, Goldschmid MG, Beckles GL, Timberlake DS, et al. Estimating prevalence of type 1 and type 2 diabetes in a population of African Americans with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol.* 1999;149 (1):55-63.
- 14) American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2020;43 (1):14–31.
- 15) Kan E. Fisetin ve alfa lipoik asidin ağırlı diyabetik nöropati üzerine etkilerinin incelenmesi: fare modelinde in vivo davranışsal çalışma. Yayınlanmamış Yan Dal Uzmanlık Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2013.
- 16) Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson B, et al. Type 1 diabetes mellitus. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28358037/> March 30,2017.
- 17) Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. URL: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843> September 10,2019.
- 18) International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019. URL: www.diabetesatlas.org. October 20, 2020.
- 19) Satman İ. ve TURDEP Çalışma Grubu. TURDEP-II çalışması ilk sonuçlar, 32. TEMH Kongresi. 2010.
- 20) Ayar D. ve Öztürk C. Tip 1 Diyabetik Ergenlerin Eğitiminde Yeni Yaklaşımlar: Web Tabanlı Eğitim. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 2015;8(3):184-189.
- 21) DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Tip 1 diyabet. *Lancet.* 2018;391(10138): 2449–2462.
- 22) Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL. Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association, *Diabetes Care*, 2014;37(7):2034-2054.

- 23) Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. World journal of diabetes. 2015;6 (6):850-867.
- 24) Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 (27): 7–19.
- 25) American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2017;40 (1): 11-24.
- 26) Cooke DW, Plotnick LP. Management of Type 1 Diabetes Mellitus. In: O. H. Pescovitz, E. A. Eugster, (Eds.). *Pediatric Endocrinology* 2004;427-449. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- 27) Lucier J, Weinstock RS. Diabetes Mellitus Tip 1. 2020;January 20,. URL: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>. October 20, 2020.
- 28) Smith PF. The vestibular system and cognition. *Current Opinion in Neurology*, 2017;30(1): 84–89.
- 29) Desmond A. Vestibular function: Evaluation and Treatment (2nd ed.). New York: Thieme Medical Publishers, Inc. 2004.
- 30) Roeser RJ, Valente M, Hosford-Dunn H. Audiology: Diagnosis. (2nd ed.). New York: Thieme Medical Publishers, Inc. 2007
- 31) Cummings CW, Flint PW. Cummings otolaringoloji baş ve boyun cerrahisi (4.baskı). (C. Koç, Çev.). Ankara: Güneş kitapevi. 2007.
- 32) Helwany M, Tadi P. Embryology, Ear. May 2, 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557588/> November 20, 2020.
- 33) Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi I. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 1998.
- 34) Ballenger JJ, Snow JB. Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi (15. Baskı). (D. Şenocak, Çev.). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. 2000.

- 35) Asadi H, Mohamed S, Lim CP, Nahavandi S, Nalivaiko E. Semicircular canal modeling in human perception. *Reviews in the Neurosciences*, 2017;28(5): 537-549.
- 36) Highstein SM, Rabbitt RD, Holstein GR. Boyle RD. Determinants of Spatial and Temporal Coding by Semicircular Canal Afferents. *Neurophysiol.* 2005;93(5): 2359–2370.
- 37) Asadi H, Mohamed S, Lim CP, Nahavandi S. A review on otolith models in human perception. *Behavioural Brain Research*. 2016;309: 67–76.
- 38) Lysakowski A, McCrea RA. Tomlinson RD. Anatomy of vestibular end organs and neural pathways. In: Cummings CW, et al. Eds. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 3rd ed. Mosby-Years Book Inc., St Louis, 1998;25 61-83.
- 39) Austin DF. Anatomy of the Ear. In Ballenger JJ. *Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head&Neck*. Lea&Febiger. 1991;922-927.
- 40) Ramos de Miguel A, Zarowski A, Sluydts M, Ramos Macias A. Wuyts FL. The Superiority of the Otolith System. *Audiol Neurotol*, 2020;25(1-2): 35-41.
- 41) Curthoys IS. Concepts and Physiological Aspects of the Otolith Organ in Relation to Electrical Stimulation. *Audiol Neurotol*, 2020;25(1-2): 25-34.
- 42) Herdman SJ, Clendaniel R. *Vestibular Rehabilitation* (4th ed.). Philadelphia: FA Davis Company. 2014.
- 43) Dieterich M, Brandt T. The parietal lobe and the vestibular system. *Handb Clin Neurol*. 2018;151: 9-140.
- 44) Barmack NH. Central vestibular system: vestibular nuclei and posterior cerebellum. *Brain Research Bulletin*. 2003;60(5-6): 511–541.
- 45) Khan S, Chang R. Anatomy of the vestibular system: a review. *NeuroRehabilitation*. 2013;32(3): 437-43.
- 46) Fife TD. Overview of anatomy and physiology of the vestibular system. In SDZ. Eggers & DS Zee (Eds.). *Vertigo and imbalance: Clinical neurophysiology of the*

- vestibular system. Handbook of clinical neurophysiology (5-17). Amsterdam: Elsevier. 2010
- 47) Takakusaki K, Takahashi M, Obara K, Chiba R. Neural substrates involved in the control of posture. *Adv Robot.* 2017;31(1-2): 2-23.
- 48) Gerçeker M. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Ankara, MN Medikal ve Nobel Tıp Kitapevi. 2014.
- 49) Albernaz PLM, Zuma e Maia F, Carmona S, Cal RVR, Zalazar G. The New Neurotology: A Comprehensive Clinical Guide. Switzerland:Springer. 2019
- 50) Demer JL. How does the visual system interact with the vestibulo-ocular reflex? In R. W. Baloh & G. H. Halmagyi (Eds.) *Disorders of the Vestibular System* (73-84). New York: Oxford University Press. 1996
- 51) Forbes PA, Chen A, Blouin JS. Sensorimotor control of standing balance. *Handbook of Clinical Neurology.* 2018;159: 61- 83.
- 52) Van de Berg R, Rosengren S, Kingma H. Laboratory examinations for the vestibular system. *Current Opinion in Neurology.* 2017;31(1):111-116.
- 53) Colebatch JG, Rosengren SM, Welgampola MS. Vestibular-evoked myogenic potentials. *Neuro-Otology.* 2016;137:133-155.
- 54) Papathanasiou ES, Straumann D. Why and When to Refer Patients for Vestibular Evoked Myogenic Potentials: A Critical Review. *Clinical Neurophysiology.* 2019;130(9):1539-1556.
- 55) Alhabib SF, Saliba I. Video head impulse test: a review of the literature. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2016;274(3):1215-1222.
- 56) Welgampola MS, Taylor RL, Halmagyi GM. Video Head Impulse Testing. *Vestibular Disorders.* 2019;82:56-66.
- 57) Halmagyi GM, Chen L, MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Curthoys IS. The Video Head Impulse Test. *Frontiers in Neurology.* 2017;8:258.

- 58) Egami N, Ushio M, Yamasoba T, Yamaguchi T, Murofushi T, Iwasaki S. The diagnostic value of vestibular evoked myogenic potentials in patients with Meniere's disease. *J Vestib Res.* 2013;23:249–57.
- 59) Oz I, Erbek SH, Alp G, Hizal E, Ozluoğlu LN. Glycerol affects vestibular-evoked myogenic potentials and pure-tone hearing in patients with Ménière's disease. *Acta Otolaryngol.* 2015;135(2):111-8.
- 60) Nakahara H, Yoshimura E, Tsuda Y, Murofushi T. The damaged utricular function clarified by oVEMP in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol.* 2013;133:144–9.
- 61) Akkuzu G, Akkuzu B, Ozluoglu LN. Vestibular evoked myogenic potentials in benign paroxysmal positional vertigo and Meniere's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2006;263(6):510-7.
- 62) Allena M, Magis D, De Pasqua V, Schoenen J. The vestibulo-colic reflex is abnormal in migraine. *Cephalalgia.* 2007;27:1150–5.
- 63) Roceanu A, Allena M, De Pasqua V, Bisdorff A, Schoenen J. Abnormalities of the vestibulo-colic reflex are similar in migraineurs with and without vertigo. *Cephalalgia*, 2008;28:988–90.
- 64) Murofushi T, Ozeki H, Inoue A, Sakata A. Does migraine-associated vertigo share a common pathophysiology with Meniere's disease? Study with vestibular evoked myogenic potential. *Cephalalgia.* 2009;29:1259–66.
- 65) Manzari L, Burgess AM, Curthoys IS. Ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials in response to bone-conducted vibration in patients with probable inferior vestibular neuritis. *J Laryngol Otol.* 2012;126: 683–91.
- 66) Colebatch JG, Rosengren SM, Welgampola M.S. Vestibular-evoked myogenic potentials. In J.M. Furman & T. Lempert (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 137) (3rd series) Neuro-Otology (133-157). 2016.
- 67) Simoneau GG, Ulbrecht JS, Derr JA, Becker MB, Cavanagh PR. Postural instability in patients with diabetic sensory neuropathy. *Diabetes Care.* 1994;17(12):1411-21.

- 68) Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Feingold KR, Rekeneire N, Strotmeyer ES, et al. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care*. 2008;31(3):391-6.
- 69) Agrawal Y, Carey JP, Della-Santina CC, Schubert MC, Minor LB. Disorders of balance and vestibular function in US adults: data from the national health and nutrition examination survey, 2001-2004. *Arc. Intern Med*. 2009;169:938–944.
- 70) Bayram A. Vestibular evoked myogenic potentials in patients with diabetes mellitus. *J Otol*. 2019;14(3):89-93.
- 71) Agrawal Y, Carey JP, Santina CCD, Schubert MC, Minor LB. Diabetes, vestibular dysfunction, and falls: analyses from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Otol Neurotol*. 2010;31(9):1445-50.
- 72) Konukseven O, Polat SB, Karahan S, Konukseven E, Ersoy R, Cakir B. ve ark. Electrophysiologic vestibular evaluation in type 2 diabetic and prediabetic patients: Air conduction ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials. *International Journal of Audiology*. 2014;54(8):536–543.
- 73) Ward BK, Wenzel A, Kalyani RR, Agrawal Y, Feng AL, Polydefkis M, et al. Characterization of vestibulopathy in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;153:112–118.
- 74) Myers SF, Ross MD. Morphological evidence of vestibular pathology in long-term experimental diabetes mellitus II. Connective tissue and neuroepithelial pathology. *Acta Otolaryngol*. 1987;104(1-2):40-9.
- 75) Myers SF. Myelin-sheath abnormalities in the vestibular nerves of chronically diabetic rats. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;119(5):432-8.
- 76) Perez R, Ziv E, Freeman S, Sichel JY, Sohmer H. Vestibular end-organ impairment in an animal model of type 2 diabetes mellitus. *The Laryngoscope*. 2001;111:110–113.
- 77) Bektas D, Gazioglu S, Arslan S, Cobanoglu B, Boz C, Caylan R. VEMP responses are not affected in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients with or without polyneuropathy. *Acta Otolaryngol*. 2008;128:768–771.

- 78) Kamali B, Hajiabolhassan F, Fatahi J, Nasli-Esfahani E, Sarrafzadeh J, Faghihzadeh S. Effects of diabetes mellitus type I with or without neuropathy on vestibular evoked myogenic potentials. *Acta Med Iran*. 2013;51:107–112.
- 79) Murofushi T, Shimizu K, Takegoshi H, Cheng PW. Diagnostic value of prolonged latencies in the vestibular evoked myogenic potential. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001;127:1069–1072.
- 80) Cohen HS, Kimball KT, Stewart MG. Benign paroxysmal positional vertigo and comorbid conditions. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2004; 66(1):11-5.
- 81) D'Silva LJ, Staecker H, Lin J, Sykes KJ, Phadnis MA, McMahon TM, et al. Retrospective data suggests that the higher prevalence of benign paroxysmal positional vertigo in individuals with type 2 diabetes is mediated by hypertension. *J Vestib Res*. 2016;25(5-6):233-9.
- 82) Oh SY, Kim HJ, Kim JS. Vestibular-evoked myogenic potentials in central vestibular disorders. *J Neurol*. 2016;263(2):210-220.
- 83) Gabelić T, Krbot M, Šefer AB, Išgum V, Adamec I, Habek M. Ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials in patients with multiple sclerosis. *J Clin Neurophysiol*. 2013;30(1):86–91.
- 84) Gazioglu S, Boz C. Ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis patients. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(9):1872–1879.
- 85) Zuniga MG, Janky KL, Schubert MC, Carey JP. Can vestibular-evoked myogenic potentials help differentiate Meniere disease from vestibular migraine? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146(5):788–796.
- 86) Taylor RL, Zagami AS, Gibson WP, Black DA, Watson SR, Halmagyi MG, Welgampola MS. Vestibular evoked myogenic potentials to sound and vibration: characteristics in vestibular migraine that enable separation from Meniere's disease. *Cephalalgia*. 2012;32(3):213–225.
- 87) Chihara Y, Iwasaki S, Murofushi T, Yagi M, Inoue A, Fujimoto C, et al. Clinical characteristics of inferior vestibular neuritis. *Acta Otolaryngol*. 2012;132: 1288–94.

- 88) D'Silva LJ, Staecker H, Lin J, Maddux C, Ferraro J, Dai H, Kluding PM. Otolith Dysfunction in Persons With Both Diabetes and Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Otology & Neurotology*. 2017;38(3): 379–385.
- 89) Guan Q, Zhang L, Hong, W, Yang Y, Chen Z, Zhang D, Hu X. Video head impulse test for evaluation of vestibular function in patients with vestibular neuritis and benign paroxysmal positional vertigo. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2017;46(1):52-58.
- 90) Blöndow A, Pannasch S, & Walther LE. Detection of isolated covert saccades with the video head impulse test in peripheral vestibular disorders. *Auris Nasus Larynx*. 2013;40(4):348–351.
- 91) Unsal S, Gumus NM, Gunduz M. Peripheral and central vestibular system findings in Meniere's disease. *Int Tinnitus J*. 2019;23(2):115-121.
- 92) Colebatch JG, Day BL, Bronstein AM, et al. Vestibular hypersensitivity to clicks is characteristic of the Tullio phenomenon. *J Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:670-8.
- 93) Erbek S, Erbek SS, Yilmaz S, Yucel E, Ozluoglu LN. Vestibular evoked myogenic potentials in Behcet's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008 Nov; 265:1315-1320.
- 94) Murofushi T, Matsuzaki M, Wu CH. Short tone burst-evoked myogenic potentials on the sternocleidomastoid muscle: are these potentials also of vestibular origin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125:660-4.