



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

TİP 1 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA
VIDEO HEAD İMPULSE TEST (vHIT)
YARDIMIYLA VESTİBÜLER SİSTEM
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. HÜSEYİN DAĞ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İRFAN DEVRANOĞLU

İSTANBUL 2015

ÖNSÖZ

Yazıya başlarırken her şeyin başlangıcından başlamak gerekiyor. Uzmanlık sınavı sonrası kafamda KBB dışında bir şey yoktu. Tek amacım İstanbul Üniversitesi bünyesinde herhangi bir KBB bölümüne girmekti. Halbuki en önemli şeyi atlamıştım. Seçilecek bölüm tabii ki önemliydi ama asıl önemli olan kişiye bu bölümü sevdirecek, örnek alacağın ustaların varlığıydı.

Çok da bilinçli olmadan yaptığım bu seçimin şansım olduğunu bölümden girdiğim andan itibaren an be an anlamış oldum.

Hocalarım, ağabeylerimin mesleki deneyimi ve bence daha önemlisi aile hissiyatı yaşattıyor olabilmeleri kliniğimizin en önemli özelliği olmuştur

Bu bağlamda öncelikle kliniğin şu anki ruhunu yakalamasında ön ayak olan, konumuna rağmen kendisiyle aramıza mesafe koymayan, her zaman yanımızda olduğunu bildiğimiz değerli hocam Prof. Dr. Özgün Enver'e, bu tezi hazırlamam için her türlü kolaylığı sağlayan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. İrfan Devranoğlu'na ve tüm hocalarıma teşekkür etmek istiyorum.

Bana hem hocalık hem ağabeylik yapan Doç. Dr. Emin Karaman'a teşekkür ederim. Kendisi benim için hocadan ötedir. Kendisinin de bildiği gibi kendisine karşı saygım da sevgim de sonsuz olmuştur.

Kıdem sırasıyla gidecek olursak değerli ağabeylerim Doç. Dr. Murat Yener ve Yard. Doç. Dr. Mehmet Yılmaz'a teşekkürü bir borç bilirim. Burdan kendilerini anlatmaya kalkışam tez ikinci planda kalır. Bu nedenle kısaca bahsetmek gerekirse Murat abim huzur, Mehmet abim neşeydi benim için. . .

Ailemin diğer fertleri kardeşlerim asistan arkadaşlarıma ve KBB personeline teşekkür etmek istiyorum.

Bu çalışmayı yapmamda emeği geçen Odyoloji ekibinden Selma Yılar ve Dilek Gülmez'e bu vesileyle tekrar teşekkür ederim.

Ve son olarak benim buraya gelmemi sağlayan, her zaman arkamda olduklarını bildiğim değerli aileme teşekkür etmek istiyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ.....	vi
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	viii
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.DİABETES MELLİTUS	3
2.1.1.Diyabetin Tanımı.....	3
2.1.2.Diyabetin Tanısı ve Sınıflandırması.....	3
2.1.2a.Sınıflandırma.....	4
2.1.3.Diyabetin Komplikasyonları	4
2.1.4.Tip 1 Diyabetes Mellitus	4
2.1.4a.Otoimmün Kaynaklı Tip 1 Diyabet (Tip 1A Diyabetes Mellitus)	5
2.1.4b.İdiopatik Tip 1 Diyabet (Tip 1B Diyabetes mellitus).....	5
2.1.4c.Epidemiyoloji.....	5
2.1.4d.Etiyopatogenez.....	5
2.1.4e.Tanı	7
2.1.4f.Klinik belirti ve bulgular	7
2.1.4g.Ayırıcı Tanı.....	8
2.1.4h.Tedavi	9
2.1.5 Diyabetik Nöropati	10
2.1.5a.Tanım ve Tarihçe	10
2.1.5bRisk Faktörleri	11
2.1.5c.Prevelans ve Tanı	11
2.1.5d.Diyabetik Nöropatinin Dağılımı	12
2.1.5e.Patogenez	12

2.1.5f.Patoloji.....	15
2.2.VESTİBÜLER SİSTEM.....	15
2.2.1.Vestibüler sistem embriyolojisi.....	15
2.2.2.Vestibüler anatomi ve fizyolojisi.....	16
2.2.2a.Periferik vestibüler sistem.....	16
2.2.2a.1.Semisirküler kanallar	18
2.2.2a.2.Otolit organlar	20
2.2.2b.Santral vestibüler sistem	22
2.2.2b.1.Vestibülo oküler yollar	23
2.2.2.2.Kanal-oküler bağlantılar	23
2.2.2b.2.Otolit-oküler bağlantılar	25
2.2.2b.3.Görsel ve proprioseptif sinyallerin entegrasyonu	25
2.2.2b.4.Vestibülospinal yollar	25
2.2.2b.5.Serebellar vestibüler bağlantılar	26
2.2.3.Vestibüler sistemin değerlendirilmesi	27
2.2.3a.Vestibüler fonksiyon testleri	27
2.2.3a.1.Elektronistagmografi.....	28
2.2.3a.2.Gaze testi.....	28
2.2.3a.3.Sakkadik göz hareketleri testi	29
2.2.3a.4.Traking testi	29
2.2.3a.5.Optokinetik test	29
2.2.3a.6.Statik pozisyonel testler	30
2.2.3a.7.Dinamik pozisyonel testler.....	30
2.2.3a.8.Kalorik test.....	31
2.2.3a.9.Rotasyonel vestibüler test	31
2.2.3a.10.Vestibüler myojenik potansiyeller (vemp).....	34
2.2.3a.11.Baş İtme Testi (Head Impulse/Head Thrust Test) -vHIT	36

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
İSTATİKSEL YÖNTEM.....	50
4.BULGULAR.....	51
5.TARTIŞMA	56
6.SONUÇLAR.....	65
7.KAYNAKLAR	66



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Tip 1 DM li hasta ile yakınlık derecesine göre hastalık gelişme riski	6
Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunda patoloji VOR gain dağılımları	51
Tablo 3: Kontrol grubu ile hasta grubunun VOR kazancı açısından karşılaştırılması ...	52
Tablo 4: Kategorize edilen semisirküler VOR kazançları ile HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması	53
Tablo 5: Kategorik semisirküler kanal kazançlarının HbA1c düzeyleri ve diyabet süreleri ile karşılaştırılması	53
Tablo 6: Semsirküler kanal kazançlarının vestibüler şikayetler ile karşılaştırılması.....	54
Tablo 7: Semisirküler kanal kazançlarının hipoglisemik ataklarla karşılaştırılması	54
Tablo 8: Hasta parametrelerinin kendi aralarında karşılaştırılması	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Miyoinozitol metabolizması ve nöropati oluşumuna etkisi.....	14
Şekil 2: Semisirküler kanalların ampullar uçları, utrikül, sakkül, kemik Labirent ve membranöz labirent ⁽⁷⁹⁾	17
Şekil 3: Perilenf, Endolenf ve Bos'un iç kulaktaki dağılımı ⁽⁸⁰⁾	17
Şekil 4: Semisirküler kanallar ve buldukları düzlemler ⁽⁷⁹⁾	18
Şekil 5: Posterior kanal içerisindeki fizyolojisi ⁽⁷⁹⁾	19
Şekil 6: Utrikuler ve sakküler makulanın şematik görünümü ⁽⁸³⁾	20
Şekil 7: Periferik vestibüler organların innervasyonu ⁽⁸³⁾	21
Şekil 8: Sağa doğru hareket eden objeyi takip ederken sola doğru vuran nistagmus	30
Şekil 9: Sola doğru hareket eden objeyi takip ederken sağa doğru vuran nistagmus	30
Şekil 10: İCS impulse sistem (GN Otometrics, Denmark).....	42
Şekil 11: Gözlük yerleştirilen gönüllü (hasta) ve duvarda önceden belirlenmiş mavi nokta şeklindeki bakış hedefinin görüntüsü.....	43
Şekil 12: Uygun yerleştirme pozisyonunda bir vHITgözlüğünün görüntüsü.	44
Şekil 13: Lateral semisirküler kanalların ölçümleri sırasındaki uygulayıcı ve gönüllü (hasta) pozisyonu.	45
Şekil 14: Sağ anterior ve sol posterior semisirküler kanalların (RALP) ölçümleri sırasındaki uygulayıcı ve gönüllü (hasta) pozisyonu.....	46
Şekil 15: Kalibrasyon - Ölçümler sırasında kullanılan bilgisayar ekranının test başlamadan önceki görüntüsü.....	47
Şekil 16: 6 semisirküler kanal hakkında hızlı bir şekilde sonuç verir.	48

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

KBB	: Kulak Burun Boğaz
ADA	: American Diabetes Association
AGE	: İleri glikolizasyon ürünleri
AİCA	: Anterior inferior serebellar arter
BPPV	: Benign paroksizmal vertigo
CHİT	: Klinik baş çevirme testi
DM	: Diabetes Mellitus
EEG	: Elektroensefolografi
ENG	: Elektronistagmografi
EOG	: Elektrokülografi
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
HİT	: Head impulse test-Baş çevirme testi
İAA	: İnsülin otoantikor
İCA	: Adacık antikor
LA	: Left anterior-Sol ön
LL	: Left lateral-Sol lateral
LP	: Left posterior-Sol arka
MWU	: Mann-Whitney U testi
NO	: Nitrik oksit
OAE	: Otoakustik emisyon
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi

OVEMP	: Oküler vemp
PNP	: Polinöropati
RA	: Right anterior- sağ ön
RL	: Right lateral- Sağ lateral
RP	: Right posterior-Sağ posterior
RVT	: Rotasyonel vestibüler test
SSKD	: Süperior semisirküler kanal dehisansı
SVEMP	: Servikal vemp
VEMP	: Vestibüler uyarılmış myojenik potansiyel
vHIT	: Video head impulse test
VOR	: Vestibülooküler test

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Tip 1 DM(diyabetes mellitus) hastalarında vHIT(video head impulse test)yöntemiyle vestibüler bozukluk araştırılacaktır. Aynı zamanda hastalar odyolojik açıdan da değerlendirilecektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 2010-2015 yılları arasında Cerrahpaşa çocuk endokrinoloji bölümünde takipli 7 yaş üstü 34 tip 1 DM hasta ile 19 sağlam çocuk dahil edilmiş olup her iki gruba vHIT ve odyolojik tetkikler(odyogram, timpanometri ve OAE) uygulanmıştır. Ayrıca tip 1 DM lu hastaların dosyalarından diyabet süreleri, HbA1c düzeyleri, lipit düzeyleri alınıp hipoglisemi atakları ve vestibüler şikayetleri sorgulanmıştır.

Bulgular:Her iki gruba vHIT testi yapılarak 6 semisirküler kanalın VOR (vestibülooküler refleks) kazançları (gain) ölçülmüştür. Sağlam gruba göre hasta grubun RP(sağ arka-right posterior), LP(sol arka-left posterior) ve LA(sol anterior-left anterior) kanallarının etkilendiği gösterilmiştir. Hastanın hastalık ile ilgili parametreleri incelenip VOR gainle karşılaştırıldığında HbA1c ve hipoglisemik atak ile LP kanal VOR gainleri açısından istatistiksel anlamlı olduğu saptanmıştır. Vestibüler şikayet ile hipoglisemik ataklar arasında yüksek korelasyon saptanmıştır. Yapılan tüm odyolojik tetkiklerde hem kontrol hem de hasta grubunda patoloji saptanamamıştır.

Sonuç:Bu çalışmayla literatürde ilk kez tip 1 DM tanılı çocuklarda vHIT yapılmış olup bu hasta grubunda posterior kanalların dolayısıyla inferior vestibüler sinirin etkilenebileceği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Vestibülooküler refleks, vestibülooküler refleks kazancı, baş itme testi, video baş itme testi, tip 1 diyabetes mellitus

ABSTRACT

Objective: Type 1 DM patients will be researched for vestibular disorder via using vHIT methods. Meanwhile, patients will be evaluated audiologically.

Materials and Methods: vHIT and audiological tests (audiogram, tympanometry and OAE) were implemented on 19 healthy children and over 7 years old 34 type 1 DM patients over 7 years old who have been followed in Cerrahpasa medical faculty endocrinology department from 2010 until 2015. Furthermore, type 1 DM patients' diabetes duration, HbA1c levels, lipid profiles were measured to analyse patients' hypoglycemia and vestibular complaints.

Results: vHIT was implemented on both groups to measure six semicircular canals VOR gain. Patients RP (right posterior), LP (left posterior) and LA (left anterior) canals has been affected comparing the control group. According to the parameters of analysis, HbA1c and hypoglycemic episodes were found to be statistically meaningful for LP canal comparing to VOR gains. Remarkable correlation was detected between Vestibular complaints and hypoglycemic episodes. Pathology could not be defined in both groups regarding audiological tests.

Conclusion: This might be the first examine take place in literature for Type 1 DM pediatric patients to define the posterior canals were affected hence inferior vestibular nerve.

Key words: Vestibuloocular reflex, vestibuloocular reflex gain, head impulse test, video head impulse test, type 1 diabetes mellitus

1.GİRİŞ

Diabetes mellitus kan düzeyini arttıran bir grup metabolik hastalıktır. Diabetes mellitusun en sık görülen iki tipi tip 1 ve tip 2 dir¹. Diabetes mellitus karbonhidrat-yağ ve protein metobolizma bozukluğuyla karakterize olup insülin sekresyonu, insülin etkisi yada her ikisinde bozukluk olabilir. Diabetes mellitustaki kronik hiperglisemi uzun dönem bozukluklar ile ilişkili olup göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damar disfonksiyonuna yol açabilir².

Çoğu araştırmacı diyabetin insanlarda birçok farklı patolojiye yol açabileceğini inanır³⁻⁷. Bittar ve arkadaşları glikoz metabolizmasının iç kulak fizyolojisini önemli miktarda etkileyebileceğini bildirmişlerdir². İç kulak enerjii depolayamaz. Bu nedenle kan glikoz metabolizmasındaki ufak değişiklikler fonksiyonunu etkileyip denge bozukluklarına yol açabilir². Hastalar genel olarak dizziness, boşluk hissi, çınlama, halsizlik ve terlemeden şikayet ederler³⁻⁷. Bununla birlikte bu alandaki çalışmalar çok sınırlıdır. Diyabetin vücutta çok sayıda organı etkilediği ve diyabetik hastaların vestibüler problemleri olduğu bilinmesine rağmen vestibüler sistemin hangi parçasının en çok etkilenen parça olduğu bilinmemektedir. Ayrıca vakaların çoğu elektronistagmografi (ENG) ile değerlendirilmektedir. Rigon ve arkadaşları diabetes mellitus hastalarında vestibuler sistemi değerlendirmek için ENG kullanmışlar ve herhangi bir otonörolojik bulgu yokken vestibüler organ bozukluğu olabileceğini göstermişlerdir⁸. Diğer çalışmalar tip 1 DM hastalarındaki vestibüler fonksiyon bozukluklarının hipoglisemi ataklarının varlığına ve karakterine ve ayrıca hipoglisemi süresine bağlı olabileceğini bildirmişlerdir⁹. ENG sadece süperior semisirküler kanallar ve süperior vestibüler siniri değerlendirir. Vestibüler uyarılmış myojenik potansiyel (VEMP) test ile otolit organlar özellikle sakkül ve inferior vestibüler sinir değerlendirilebilir. Halmagyi ve curthoys tarafından bulunan klinik baş çevirme testi (CHIT) baş dönmesi ve denge bozukluklarının tanısında zorunlu bir araçtır¹⁰. CHIT, vestibülookküler refleksi (VOR) hakkında bilgi verir ve kompensatuvar refleksiyon sakkadların tanımlanması aracılığıyla bakış stabilizasyon bozukları teşhisi konabilir¹¹.¹². Video baş çevirme testi (vHIT) baş ve göz hareketlerini kaydeden yeni bir metoddur. VOR kazancı ve refleksiyon sakkadları kantitatif olarak analiz edilebilir. Refleksiyon sakkadları VOR kazancı azaltma yerine kullanılabilir. Bunlar vHIT sırasında yada sonrasında ortaya çıkan görünen veya görünmeyen sakkadlardır¹³⁻¹⁷.

CHİT ile overt (görünen) sakkadlar kolaylıkla değerlendirilebilirken covert (görünmeyen sakkadlar muayene eden tarafından kaçırılabilir. Ancak VOR tarafından tetiklenen bu her iki refleksiyon sakkadı vHIT ile kolaylıkla ortaya konabilir. Periferik vestibüler bozuklarda vHIT horizontal VOR tanısında altın standart olan Search coil tekniği ile eşdeğer bulunmuştur. Fakat yatak başı yapılabildiğinden günlük klinik pratikte oldukça uygundur¹⁸.

vHIT in birkaç vestibüler bozuklukla ilgili klinik uygulamaları literatürde sadece birkaç makaleyle bildirilmiştir. Bu çalışmayla tip 1 DM hastlarında vHIT uygulanarak vestibüler değerlendirme yapılacaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.DİABETES MELLİTUS

Diabetes eski yunancada “sifon” anlamına gelir ve aşırı idrar yapımını anlatır. Mellitus ise yine yunancada “bal” anlamına gelen “mel” kelimesinden geliştirilmiştir (18). Hastalığa ilk kez diyabet (“daibetes=sifon, süzme, süzülme) adını M. S 130-200 yıllarında yaşayan Kapadokya’lı hekim Aretheaus vermiştir. Willis 1670 yılında, diyabetiklerin idrarın tatlı bir tadı olması nedeniyle hastalığa “Diyabetes mellitus (mellitus=bal) adını vermiştir (19). 1815’de Chevreul idrardaki bu sekerin “Glukoz” olduğunu açıkladı. 19. yüzyılda Claude- Bernard karaciğerde glikojen olarak depolandığını tespit etti. 1869’da Paul Langerhans pankreastaki adacık hücrelerini tanımladı. 1889’da Oskar Minkowski deneyleri ile Diabetes mellitustan sorumlu organın pankreas olduğunu gösterdi. 1921 yılında Banting ve Best insulini keşfettiler. 1955 yılında oral antidiyabetik ilaçlar (Tolbutamid) kullanıma girdi. 1973’de saflaştırılmış ve antikör oluşturmeyen insülin tipleri geliştirildi. Günümüzde “Rekombinant DNA” teknolojisi ile tamamen sentez ürünü olan insan insulini üretilmiştir⁽²⁰⁻²²⁾.

2.1.1.Diyabetin Tanımı

DM, çeşitli etiyolojik nedenlerle insülinin yetersiz salınması ve/veya yetersiz etkisi sonucu ortaya çıkan, kronik hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğudur^(23, 24). Genetik ve çevresel faktörlerden dolayı farklı toplumlarda prevalansı değişkenlik göstermektedir^(25, 26). Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi (TÜDEP) çalışmasında diyabet sıklığı 20-80 yaş grubunda %7.2 olarak belirlenmiştir. Yaşam süresi, 40-49 yaşları arasında diyabet ortaya çıkanlarda 10 yıl, 60-69 yaşları arasında ortaya çıkanlarda ise 3-5 yıl kısalmaktadır⁽²⁷⁾. Diyabet sadece bireyin kendini değil oluşturduğu akut ve kronik komplikasyonlarla toplumu da olumsuz yönde etkiler. Bu etkileme tıbbi olmanın yanında sosyal ve ekonomik açılardan da önemlidir⁽²⁸⁾.

2.1.2.Diyabetin Tanısı ve Sınıflandırması

DM tanısı klinik ve laboratuvar bulgularına dayanır. Klasik klinik bulgular; poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu ve

noktüri iken, daha az görülen bulgular bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar vetekrarlayan mantar enfeksiyonlarıdır. Laboratuar bulguları; hiperglisemi, glikozüri ve yüksek glikolize hemoglobin (HbA1c) dir. Laboratuar testlerinden hiperglisemi ve glikozüri anlık değerleri gösterirken, HbA1c daha uzun (2-5 hafta) bir periyottaki değişiklikleri ifade eder.

2.1.2a.Sınıflandırma

ADA (american diabetes association) etyolojik ağırlıklı sınıflaması ⁽²⁸⁾:

A-Tip 1 DM (beta hücre harabiyeti, genelde mutlak insülin eksikliği mevcuttur)

*immunolojik

*idiopatik

B-Tip 2 DM (insülin direnci ön planda olanlardan insülin eksikliği ön planda olanlara kadar geniş bir yelpaze oluşturabilir)

C-Diğer spesifik tipler

2.1.3.Diyabetin Komplikasyonları

Hastalığın seyri sırasında gerek hastalığın temel özelliklerinden olan hiperglisemi ve birtakım kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan toksik maddelere, gerekse tedavinin yan etkilerine bağlı olarak akut ve kronik komplikasyonlar gelişmektedir ⁽²⁵⁾. Akut Komplikasyonlar: Ketotik hiperglisemik koma, Non-ketotik hiperglisemik koma, Hipoglisemi dir. Kronik Komplikasyonlar: Makroanjiopati (Koroner arter hastalığı, İnme, Amputasyon) ve Mikroanjiopati (Retinopati, Nefropati, Nöropati) dir.

2.1.4.Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabet ciddi insülin eksikliği ile karakterize olup, yaşamı sürdürmek ve ketozisten korunmak için dışarıdan insülin desteğine ihtiyaç duyar. Bu nedenle diyabetin bu formu için insüline bağımlı diyabet tabiri kullanılmıştır. Hastalık genellikle çocukluk yaş grubunda başladığından “Juvenil diyabet” olarak ta tarif edilmiştir. Hastalar otoimmün kaynaklı tip 1 diyabet ve idiopatik tip 1 diyabet olmak üzere iki ayrı grupta incelenir ^(24, 29) .

2.1.4a.Otoimmün Kaynaklı Tip 1 Diyabet (Tip 1A Diyabetes Mellitus)

Genetik yatkınlığı olan bireylerde pankreas β hücrelerinin yıkımı sonucunda oluşan otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın etiolojisinde genetik yatkınlık, otoimmünite ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Bu tip diyabetin ailesel özelliği bilinmekte ancak kalıtım şekli Mendelian özellikler taşımamaktadır. Pankreas β hücrelerinin yıkımının sıklıkla 6 nolu kromozom üzerindeki HLA bölgesindeki genler ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Diyabet gelişimi ile HLA DR bölgesindeki klas 2 antijenleri kuvvetli korelasyon göstermektedir ⁽²⁴⁾. Tip 1 diyabette β hücre harabiyet hızı son derece değişkendir. Pankreas β hücreleri immün yıkımının belirleyicileri adacık hücre otoantikorları, insülin otoantikorları, glutamik asit dekarboksilaz (GAD) otoantikorları, tirozin fosfataz (IA-2) otoantikorlarıdır. Bu antikörler aşık diyabet gelişmeden yıllar önce saptanabilir ⁽²⁴⁾.

2.1.4b.İdiopatik Tip 1 Diyabet (Tip 1B Diyabetes mellitus)

İdiopatik Tip 1 DM ;çocukluk yaş grubunda nadiren otoimmünite bulguları olmaksızın insülin eksikliğine bağlı diyabet saptanmaktadır. Bu formdan etkilenen hastalarda episodik diyabetik ketoasidoz oluşur ve bu episodik ketoasidoz periyotları arasında değişik derecede insülin eksikliği görülür ⁽²⁹⁾.

2.1.4c.Epidemiyoloji

Tip 1 DM insidansı yaş, ırk, coğrafi bölge ve mevsim ile değişkenlik gösterir. Yaşamın ilk altı ayında çok nadir görülür. İnsidans yaklaşık 9. ayda keskin olarak artmaya başlar, bu artış 12-14 yaşa kadar devam eder ve büyüme dönemi sonuna doğru azalır. Başlangıç yaşı kızlarda erkeklere göre yaklaşık 18 ay daha erkendir ⁽³⁰⁾. En yüksek insidans Finlandiya'da 45/100000 olarak bildirilmiştir. En düşük insidans Kore'de 2/100000 olarak bildirilmiştir (30, 31). Tip 1 DM insidansında Ekvatora en uzak olan ve yıllık çevre ısısı en düşük ülkelerde Tip 1 DM sıklığı en yüksektir ⁽³²⁾. Hemen tüm ülkelerde tip 1 diyabet insidansı artmakta olup, yaklaşık yıllık artışın ortalama %2-3 olduğu belirtilmektedir ^(24, 29, 33).

2.1.4d.Etiyopatogenez

Tip 1 DM 'un etiyojisi çevresel faktörler, genetik yatkınlık ve otoimmünite olmak üzere üç ana gruba ayrılabilir.

a-) Çevresel Faktörler : Otoimmün olayı başlatan veya beta hücre harabiyetinin ilerlemesine neden olan bir takım çevresel faktörler vardır. Etiyopatogenezde rol oynayan çevresel faktörler; Viral enfeksiyonlar (Rubella, kabakulak, polio, Ebstein-Barr), Stres faktörleri (fiziksel stres, travma), Nutrisyonel faktörler(neonatal dönemde inek sütü ile beslenme), Kimyasal ajanlar (kemirici hayvanlara karşı kullanılan zehirler, Nirtozaminler) ⁽³⁴⁾ .

b-) Genetik Yatkınlık : Normal popülasyonda tip 1 DM gelişme oranı 4/1000 iken, tip 1 DM 'li hastaların birinci dereceden akrabalarında bu oran 1/20 dir. Aşağıdaki tablo 3 de tip 1 DM 'li bireyin akrabalarında hastalık gelişme riskleri ampirik olarak verilmiştir ^(34, 35) .

Tablo 1: Tip 1 DM li hasta ile yakınlık derecesine göre hastalık gelişme riski

Diyabetli hasta ile yakınlık derecesi	Risk (%)
Genel popülasyon	0.4
Kardeş	5
Diyabetik babanın çocuğu	6.1
Diyabetik annenin çocuğu	2
Doğumda anne yaşı > 25	1.1
Doğumda anne yaşı < 25	3.6
Diyabetik anne ve babanın çocuğu	30
Tek yumurta ikizi	30-50
Çift yumurta ikizi	5

Tip 1 DM 'li hastalarda pankreasın beta hücrelerindeki yıkımın sıklıkla 6 nolu kromozomda bulunan insan lökosit antijeni(HLA) bölgesindeki genler ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Tip1 DM'li hastaların % 90 dan fazlası tek başına HLA DR3 veya HLA DR3 ile birlikte HLA DR4 taşımaktadır. Normal popülasyonda ise bu oran %40 tır. Ayrıca HLA DR2 mevcudiyetinin Tip 1 DM gelişiminden koruduğu bildirilmiştir ^(34, 35) .

c-) Otoimmünite: Tip 1 DM patogenezinde otoimmünitenin rol oynadığını gösteren deliller vardır. Bunlar aşağıda özetlenmiştir ^(34, 36) .

1-) İnsülitis: Ölen şahısların histolojik incelemesinde Langenhars hücreleri etrafında lenfositik infiltrasyon tespit edilmiştir ^(34, 36) .

2-) Otoantikörlerin varlığı

3-) Tip 1 DM nin diğer otoimmün hastalıklarla birlikte seyretmesi.

4-) Pankreas transplantasyonundan sonra tekrar insülitis görülmesi.

5-) İmmünoşüpresyon ile adacık hücrelerinin fonksiyonunun kısa süreli de olsa kontrol altında tutulması.

Otoimmünitenin başlaması immün sistemin kendi antijenlerine gösterdiği toleransın kaybedilmesi ve onları yabancı antijen gibi algılamasıyla başlar⁽³⁴⁾. Kişinin kendi antijenleri yapısal veya moleküler değişime uğrayarak yeni tanınan bir antijen haline gelebilir, kendi antijenleri ile yabancı bir antijenin moleküler benzerlik nedeni ile otoimmün olayı başlatmasıdır.

2.1.4e.Tanı

Çocuk ve adolesanlarda tip 1 diyabetin tanısı klasik klinik semptomlar ve biyokimyasal parametreler ile konur. Poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, halsizlik, dehidratasyon, bilinç değişiklikleri ve koma gibi semptom ve bulgular tanıyı kuvvetle düşündürür. Glukozüri ve sıklıkla ketonüri hiperglisemiye eşlik eder. Kan glukoz düzeyi genellikle 200 mg/dl'nin üzerindedir. Erişkinlerde diyabetin tanısı için yaygın olarak kullanılan OGTT çocuklarda çok nadiren gereklidir. Çocukta poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi klasik diyabet semptomları ile herhangi bir zamanda alınan plazma glukoz değerinin 200 mg/dl veya üzerinde olması, eşlik eden glukozüri ve ketonüri ile birlikte tip 1 DM tanısı koydurur^(24, 29). Adacık antikoru (ICA), insülin otoantikoru (IAA), glutamik asit dekarboksilaz otoantikoru (GAD), tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2b otoantikörleri beta hücrelerinin immün kaynaklı harabiyetini gösteren belirleyicilerdir⁽²⁹⁾.

2.1.4f.Klinik belirti ve bulgular

Çocuk ve adolesanda tip 1 DM 'nin 4 evresi vardır. Prediyabet, diyabetin ortaya çıkışı, kısmi remisyon ve kalıcı insülin bağımlılığı.

1-) Prediyabet Evresi: Klinik DM'un ortaya çıkmasından önce var olan ve aylar, yıllar sürebilen evredir. Prediyabet evresi süresince beta hücre harabiyeti ilerler ve insülin salgısı azalır⁽³⁷⁾.

2-) Diyabetin Ortaya Çıkış Evresi : Tip 1 DM en sık poliüri, polidipsi ve ketozis gelişimi ile akut olarak başlar.

Tip 1 DM'nin 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, irritabilite, okul başarısında düşme ve tekrarlayan deri enfeksiyonlarıdır.

3-) Kısmi Remisyon Evresi : Tip 1 DM tanısı konduktan sonra endojen pankreatik insülin salgısının devam ederek etkili olabildiği evredir. Glisemik kontrol kolay olduğu için bu dönem 'balayı' dönemi olarak da adlandırılır.

4-) Kalıcı Total İnsülin Bağımlılığı Evresi: Hastanın insülin enjeksiyonlarına tam bağımlı hale geldiği evredir⁽³⁷⁾.

2.1.4g. Ayırıcı Tanı

Klinik bulgular semptomların varlığında herhangi bir saatte bakılan kan şekerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve buna eşlik eden idrarda glukozüri ve/veya ketonürinin varlığı diyabet tanısı koydurur^(38, 39, 29). Ancak obez olgularda öncelikli olarak tip 2 DM düşünülmeli ve ekarte edilmelidir⁽³⁸⁾. Ancak yaş, cinsiyet ve ırktan bağımsız olarak pubertal dönemde artan kilo nedeniyle yeni tanı alan tip 1 DM olguların %24'nün tanı anında obez olabilecekleri de bildirilmektedir⁽⁴⁰⁾. Tip 1 DM olguların çoğuna tanı için oral glukoz tolerans testinin yapılması gerekmemektedir^(41, 39). Ayrıca obezitesi olmayan, diyabet konusunda şüphe taşımayan olgularda otoimmün antikorlara bakılmasının tanı için zorunlu olmadığı da bildirilmektedir⁽⁴⁰⁾. Ancak diyabeti stabil hale getirilen olgularda diyabette görülme sıklığı yüksek olan tiroid (anti-tiroid ve anti-peroksidaz) ve çöliak antikorlarının da (doku transglutaminaz Ig A ve total IgA) yıllık olarak araştırılması önerilmektedir^(38, 42, 43). Tip 1 DM'de görülen glukozüri, renal tübülöpati ile giden galaktozemi, pentozüri, fruktozüri, Fankoni sendromu gibi tübülöpatiye neden olan patolojilerden 12 ayırt edilmelidir^(39, 29). Ağır stres durumlarında hiperglisemi ve glukozüri de görülebilmektedir. Stres hiperglisemilerinde, 800 mg/dl üzerine çıkan kan şeker ölçümleri tanımlanmış olmasına karşın, kan şeker düzeyleri nadiren 300–400 mg/dl 'nin üzerine çıkmaktadır⁽³⁹⁾.

Akut hastalık veya stresel faktörlere bağlı hiperglisemilerde bu durumlar ortadan kaldırıldıktan sonra OGTT'nin yapılması veya tip 1 DM'nin otoimmün belirleyicileri olan otoantikörlerin araştırılmasında önerilmektedir^(39, 29). Diyabet ön tanısı ile araştırılan olgularda hipergliseminin süresi konusunda, tedaviye başlama kararında ve izleminde HbA1c de önemli bir parametredir⁽³⁸⁾.

2.1.4h.Tedavi

Yeni tanılı tip 1 diyabetli olguların eğitimi karmaşık ve zaman alıcıdır⁽⁴⁰⁾. Tedavideki genel amaç, metabolik dengeyi sağlayarak kısa dönem (Hipoglisemi, Diyabetik ketoasidoz) ve uzun dönemde görülen komplikasyonları (Retinopati, nefropati, noropati v. s) minimuma indirmek olmalıdır⁽⁴⁴⁾. İnsülin tedavisinin tipi ve uygulama saatlerinin seçimi hastanın psikososyal gelişimini bozmayacak ve optimal metabolik kontrol sağlayacak şekilde bireyselleştirilmelidir^(44, 45). Multidisipliner yönetim için diyabet ekibi; pediatrik endokrinolog, psikolog, diyetisyen ve diyabet hemşiresinden oluşmalıdır. Diyabet ekibini oluşturan kişilere herhangi bir metabolik diyabet krizinde telefonla ulaşılabilir olunmalıdır^(38, 45, 46). Tip 1 diyabetli olgulara yaklaşım algoritması : İnsülin tedavisi, Nütrisyonel yaklaşım, Egzersiz, Glisemik kontrolün monitorizasyonu, Hastalık durumlarında yaklaşım, Diyabet konusunda ailenin eğitimi, Hastalara psikososyal açıdan yaklaşım ve değerlendirme. Diyabetle ilişkili komplikasyonların takibi ve taraması, Diyabet ile ilişkili hastalıkların takibi, Diyabet ile ilgili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi şeklindedir^(44, 47, 48)

a-) İnsülin Tedavisi :

Her tip 1 DM 'li hastanın insülin tedavisi, hastaya ve aile yaşantısına göre düzenlenmelidir^(29, 40, 44, 45). Tip 1 DM bulguları ile başvuran olgulara insülin tedavisinin uygulama yolu hastanın kliniğine göre değişkenlik göstermektedir. Diyabetik ketoasidoz ile başvuran olgularda ilk seçenek intravenöz yoldur. Başvuru esnasında kusması olmayan metabolik olarak stabil, asidozu olmayan olgulara insülin tedavisinin verilme tercihi subkutan yoldur^(40, 44). Günümüzde en sık kullanılan insülinler analog (Lispro, İnsülin aspart), soluble (kristalize insülin), orta (NPH insülin) ve uzun (İnsülin Detemir, İnsülin Glargin) etkili insülinlerdir^(44, 48, 49). Ülkemizde Lente ve Ultralente insülin dışındaki tüm insülinler bulunmaktadır. Vücudun temel enerjisi glukozdur. Glukozun en önemli kaynağı diyetle alınan

karbonhidratlardır. İnsülin, normalde insülin reseptörlerini aktive ederek intravasküler mesafedeki glukozun hücrelere girişini sağlamaktadır. Hücre içine giren glukoz enerji kaynağı olarak kullanıldığı gibi özellikle karaciğer, kas dokusu ve böbrekte glikojen olarak depo edilmekte veya lipogenezi aktive ederek lipid sentezini artırmaktadır. İnsülinin protein metabolizması üzerine de direkt ve indirekt etkileri mevcuttur. Hücrelerin büyümesinde ve proliferasyonunda da önemli görevleri vardır ⁽⁴⁵⁾. Tip 1 DM gibi mutlak insülin eksikliğinde diyetle alınan glukozun hücrelere transpotunun gerçekleşmemesi ve artan hepatik glikojenolizis ve glikoneogenezisinde katkısıyla hiperglisemi gelişmektedir ⁽⁴⁵⁾. Günümüzde rekombinant DNA teknolojisindeki gelişmeler ile soluble insülinler yerini etki süresi daha hızlı olan ve postprandiyal kan şekeri yüksekliklerini karşılayan analog insülinlere (İnsülin aspart, Lispro insülin) bırakma eğilimi göstermiştir. Analog insülinler, regüler insülinlere göre multimerize yapıda olmayan enjeksiyon sonrası hızla emilen yeni kuşak insülinlerdir ⁽⁵⁰⁾. İnsülin glargin, solubulitesi nötral PH'da daha düşük olan uzun etkili yeni kuşak insülinidir. İnsülin glargin solubulitesinin ve absorpsiyonunun etkilenmemesi için diğer insülinlerle karıştırılması önerilmemektedir ⁽⁵¹⁾. İnsülin detemir (Levemir, Novo Nordisk) yeni kuşak bazal insülinidir. İnsülin glargine göre etkisi biraz daha kısadır. NPH insüline göre sağladığı metabolik kontrol daha iyidir ve hipoglisemi sıklığı daha azdır. Etki süresi doza bağlıdır. Kiloya 0.4IU/kg altında kullananlarda iki dozda verilmesi önerilirken bu dozun üzerinde tek doz başlanması önerilmektedir ^(49, 52). İnsülin tedavisi konvansiyonel (split-mix) rejim ve intensif (bazal-bolus) tedavisi olarak uygulanmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan yöntem bazal-bolus insülin tedavisidir ^(29, 44).

b-) Beslenme Tedavisi Günlük total kalorinin %10-15 ini proteinler, %30-35 ini yağlar, % 50-55 ini karbonhidratlar oluşturmalıdır. ^(37, 53).

c-) Egzersiz Tedavisi Diyabetes mellituslu hastalarda egzersizin ana öğünlerden bir saat sonra yapılması ve egzersiz süresinin 30-60 dk olması önerilmektedir ^(37, 53).

2.1.5 Diyabetik Nöropati

2.1.5a.Tanım ve Tarihçe

Diyabetik nöropati, klinik olarak aşikar olabildiği gibi subklinik olarak da seyredabilen, sadece DM zemininde gelişen bir hastalık olarak tanımlanır. Diyabetes

mellitusta metabolik ve vasküler değişiklikler sinirlerde fonksiyonel ve yapısal bozukluklara neden olur. Nöropati somatik ve otonom sinirlerde görölmektedir. 15-59 yaş arası DM'li hastaların % 10'unda nöropati gelişmektedir^(54, 55). Tip1 DM'li çocukların %20 sinde hastalığın ilk 5 yılında, 10 yıldan fazla DM öyküsü olanlarda ise % 60 ında sinir ileti hızında azalma ve % 20 vakada vibrasyon eşiğinde azalma tespit edilmiştir⁽⁵⁵⁾. 1864'de Marchal De Calvi periferik nöropatinin diyabet sonucu olabileceğini belirtmiştir⁽⁵⁶⁾. 19. yy ikinci yarısında diabetlilerde otonom sinir sistemi etkilenmesi olabileceği bildirilmiş, Pavy vazomotor sistemin etkilenmesini rapor etmiş ve aynı zamanda lokalize anormal terleme alanlarının olabileceğini bildirmiştir, 1904 de empotans ve diyabet birlikteliğini rapor etmiştir⁽⁵⁷⁾. 1945'de Rundles diyabetik otonomik nöropati bulgularını tanımlamıştır⁽⁵⁷⁾.

2.1.5b Risk Faktörleri

Nöropatinin etyopatogenezinde hiperglisemi, diyabetin süresi, ileri yaş, hipertansiyon, hipoinsülinemi, hiperinsülinemi vardır⁽⁶⁶⁾. Diyabetik hastalarda makroanjyopati, albümin ekstrezyon oranı, ve HbA1c oranı kontrol altına alınmış olsa bile nöropatisi olan hastalarda mortalite oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur⁽⁵⁸⁾. Amerikan Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması'nda, ileri komplikasyonları olan bireyler dışlandığında nöropati saptanabilmesinin, diyabetin süresi, yaş, erkek cinsiyet ve boy uzunluğu ile bağlantılı olduğu bulunmuştur. Multivaryant analizlerde diyabet süresinin etkisi dışlandığında yaşın etkisi ısrarlı olarak devam etmektedir⁽⁵⁹⁾.

2.1.5c. Prevalans ve Tanı

Diyabetik nöropati prevalansı çeşitli çalışmalarda değişik oranlarda bildirilmiştir. Bu oranın %5 den az olabileceği gibi %60'lara yakın olabileceği ve hatta nöropati bulgu ve semptomları olmaksızın sinir ileti anormallikleri katıldığında %100'e vardığı bildirilmiştir⁽⁵⁶⁾. Harris ve arkadaşları 2405 diyabetli olguda duysal semptom ve bulguları, insüline bağımlı DM'de %30. 2 oranında bulmuşlar⁽⁵⁰⁾. Diyabetli çocuklarda nöropatinin nadir görüldüğü kabul edilmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada, diyabetik çocuklarda subklinik ya da klinik nöropati olgularının oranı yüksek bildirilmiştir ve sinir fonksiyonundaki değişikliklerin glisemik kontrolle korele olduğu belirtilmiştir⁽⁶¹⁾.

2.1.5d.Diyabetik Nöropatinin Dağılımı

Diyabetik nöropati, tek bir nörolojik klinik tabloya değil, çeşitli dağılımda periferik sinir tutulumlarına neden olabilmektedir ^(62, 66). Diyabetin komplikasyonu olarak görülen PNP (polinöropati) tabloları olabildiği gibi, farklı patogenez ile nöropatiler de gelişebilmektedir. Bunlardan, diyabet komplikasyonu olarak gelişen nöropatilerde doğrudan glisemi kontrolü önemliyken, demiyelinizan PNP'lerin veya proksimal nöropatilerin immun ve vaskülitik mekanizmalarla gelişebildiği ve bunlarda immunsupresan ve immunmodulator tedavi uygulanması gerektiği bildirilmiştir ^(63, 64, 65, 67).

2.1.5e.Patogenez

Son yıllara dek DM'ye bağlı nöropatide iskemi ve metabolik kontrol bozukluğu iki ayrı neden olarak gösterilmişken artık metabolik ve vasküler kuramlar birleştirilerek bir senteze gidilmeye çalışılmaktadır ^(66, 67, 68). Diyabetik PNP'nin tüm formlarını ele alacak olursak başlıca 5 önemli patogenez üzerinde durmak gerekir;

1. Sinir lifleri üzerinde direkt metabolik bozulmanın meydana gelmesi (metabolik)
2. Sinir liflerinin vasküler yetmezliği veya sinir kan akımının azalması (vasküler)
3. Birincil duysal nöron perikaryonunun hedef organ oluşu ve buraya nörotropik maddelerle olan retrograd desteğin bozulması (nörotropizm)
4. Genetik mekanizmalar
5. İmmun mekanizmalar ^(66, 69, 70)

İlk üç patogenez özellikle simetrik-duysal PNP için geçerlidir. Buna karşılık proksimal asimetric motor PNP ile akut pandisotonomik PNP'nin immun aracılı mekanizma ile oluştuğu öne sürülmektedir ^(66, 67). Kronik hiperglisemi patogenezin anahtarı görevini taşımaktadır. Burada genetik yatkınlığa bağlı vasonerovom anormallığı ve mikrovasküler komplikasyonları da birlikte düşünmek gerekecektir ⁽⁶⁹⁾. Sinir içindeki metabolik anormallikler başlıca 5 grup içinde toplanabilir;

1. Sinir büyüme faktörleri: Birincil duysal nöron gibi uzun seyirli nöronlarda sinir büyüme faktörlerinin varlığı çok önemlidir. Değişik türde proteinlerin sentezinin düzenlenmesi sinir içinde oluşan nörotrofik faktörler yolu ile olur ve bu maddeler retrograd aksonal akış ile hücre gövdesine doğru yol alırlar. Nörotrofik faktörlerden en çok bilineni Nerve Growth Factor(NGF) verilmesi ile deneysel olarak duysal nöronlarda substance P, taşikininler, kalcitonin-gene related peptid artışı saptanmıştır ve aksotomi olmuş nöronlarda NGF verilmesi duysal ganglion hücresinde düzelmeye yol açmıştır (71).

2. Esansiyel yağ asidi metabolizması bozukluğu ve oksidatif stres: Hiperglisemi sinir kan akışını azaltıp endonöral hipoksi meydana getirirken; oksidatif stres ile sinir hücreleri ve membranlarında yıkım meydana gelmektedir. Periferik sinirde sitozolik 20 ve lipofilik antioksidan maddeler doğal olarak bulunurlar, bunlar serbest radikal oluşumunun başlatılması ve zincirleme reaksiyonun oluşmasına karşı koruyucu maddelerdir. En önemlileri süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktazdır. Diyabette serbest radikallerin oluşmasında iskemi, hiperglisemi, mitokondriyal akışta artma, katekolamin oksidasyonu ve immunité en önemli nedenler arasındadır. Hiperglisemi reolojik mekanizmalar yoluyla AGE' ler (ileri glikolizasyon ürünleri) meydana getirerek NO' i azaltır, endovasküler direnç artar bu da kan akımını azaltarak endonöral hipoksiye yol açar. Bu kapalı devre içinde NO' in azalması yanı sıra belirli eikosanoidler ve lökotrienlerin de azalması sonucu oksijen serbest radikalleri ortaya çıkar. Bu da sinir lifi dejenerasyonuna yol açar (66, 72, 73, 74).

3. Polioll yolu: DM' de glukoz artışı sinir lifi ve çevresinde polioll yolu akışında artışa yol açar. Bunun sonucunda aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz enzim aktivitesiyle sırasıyla sorbitol ve fruktoz artışı görülür. Sorbitol ve fruktozun diyabetik sinir içinde birikimi, sinir dokusunda harabiyete yol açar (66, 67). Başlıca:

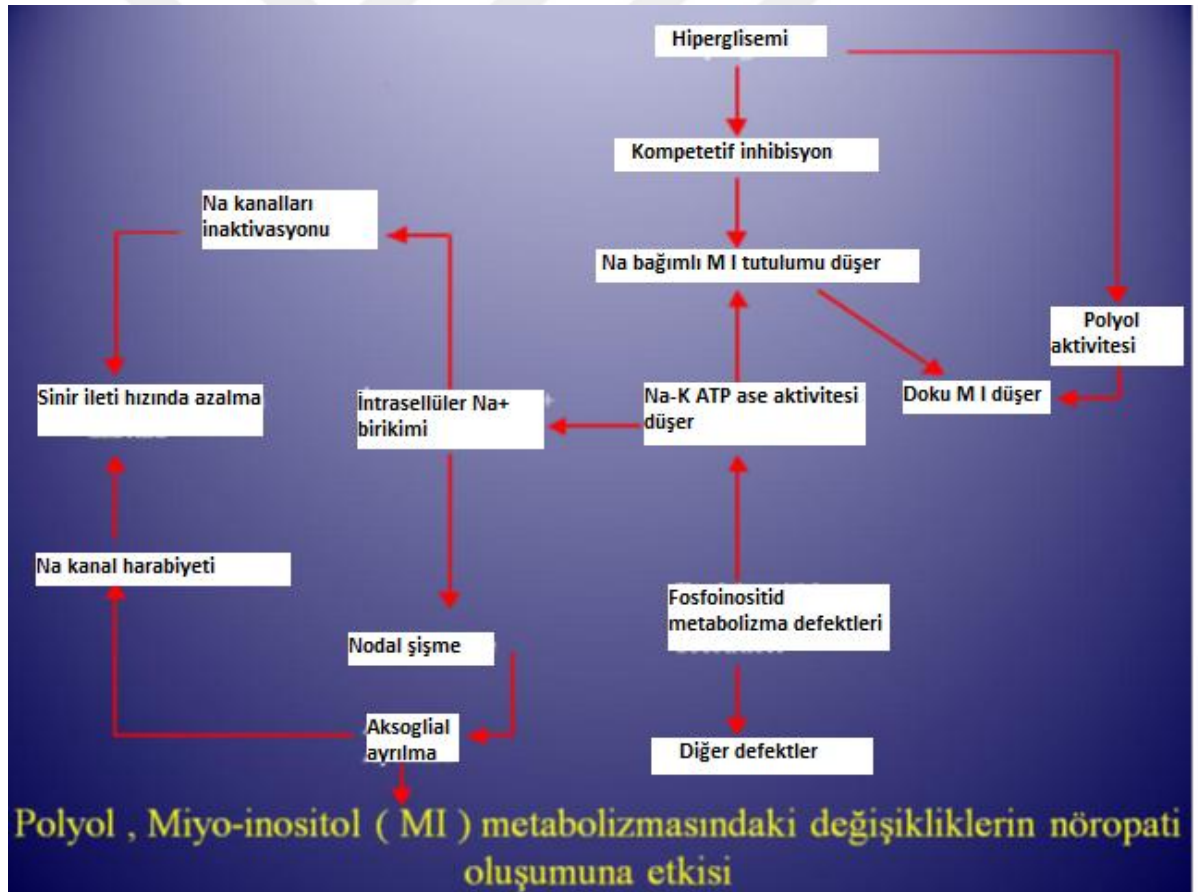
a) Sinir dokusu ve mikroçevresindeki nitrikoksit(NO)' in azalmasına neden olurlar, bu durum sinir lifi kan akımının azalmasına yol açar ve sinir lifi iskemi altında kalır. (75)

b) Polioll aktivitesi artışı diyabette görülen myoinositol azalması ile ilişkilidir ve myoinositol azalması periferik sinir membranında önemli rol oynayan Na-K-ATPaz

enziminde azalmaya yolaçar. Bu enzim sinir iletimi ile yakından ilişkilidir. Sonuç olarak iletim hızı azalır⁽⁶⁶⁾.

c) Sinir liflerinde biriken fruktoz, glikozilasyonu çok daha aktif hale getirir. Bu biyokimyasal olayda sinir proteinlerinde bir bozulma ile ``Advanced glycosylation endproducts`` veya kısaca AGE denen metabolik ara ürünler ortaya çıkar. AGE'ler bir yandan kan akışını azaltırken bir yandan da vasa-nervorumda ve sinir lifinde yapısal bozukluklara yol açar⁽⁶⁶⁾.

4. Myoinositol azalması: Myoinositol normalde ikinci ulaklar yoluyla Na-K-ATPaz enzimine ve dolayısıyla sinir iletimine etkilidir. Poliöl aktivite artışıyla myoinositolun azalması sinir lifinde iletimin azalması ve diğer anormalliklere katkıda bulunur^(64, 76).



Şekil 1: Miyoinozitol metabolizması ve nöropati oluşumuna etkisi.

5. Protein glikosilasyonu: Kronik hipergliseminin başka bir etkisi de AGE meydana getirmesidir. Yapısal proteinlerin kimyasal değişimi sonucu çıkan bu son ürünler nitrikoksit azalmasına yol açar, ayrıca aterogenetik rolü vardır ve kapillerin patolojik olarak değişmesine yol açarlar. AGE'ler ayrıca serbest radikal oluşumuna neden olurlar. Nitekim AGE oluşumunu engelleyen Aminogvadine deneysel olarak sinir kan akışını ve sinir iletim hızını düzene sokar. AGE'lerin artışı aynı zamanda aksonal transportun azalmasına yol açarak da sinir işlevini bozar ⁽⁶⁹⁾.

2.1.5f.Patoloji

DM'ye bağlı nöropati ile ilgili 1929 yılında Woltman ve Wilder'in esas patolojinin periferik sinirde olduğuna dikkati çekmiştir ⁽⁶⁴⁾. Diyabetik PNP'nin en yaygın şekli olan distal simetrik PNP'nin patolojisi daha sık görülmesi ve çok araştırılması nedeniyle en iyi açıklanmıştır. En belirgin bulgu miyelinli sinir liflerinin kaybıdır. Ayrıca kalan aksonların segmenal demiyelinizasyon ve remiyelinizasyonu sinir lifi preparatlarında gösterilmiştir. Bu bulgular aksonal dejenerasyonun basit bir göstergesi olmayacak kadar şiddetli ve yaygındırlar. Nadiren, tekrarlayan demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon schwann hücrelerinde ve fibroblastlarda soğan kabuğu görünümüne yol açar, tekrarlayan enflamatuvar nöropatilerde olduğu gibi miyelinsiz lifler de birçok numunede azalmış bulunur. Elektron mikroskopunda, intranöronal kapillerlerin bazal membranları kalınlaşmış ve duplike olmuş halde görülür ⁽⁶⁷⁾.

2.2.VESTİBÜLER SİSTEM

Vestibüler sistem yakın tarihe kadar sadece fizik muayene ve anamnez yardımıyla değerlendirilebilmekteydi. Bu yüzden vestibüler sistem hastalıklarının lokalizasyonu ve patolojisi hakkında güvenilir veriler elde edilememekteydi. Günümüzde gelişen teknoloji sayesinde, vestibüler sistemi objektif olarak değerlendirmemizi sağlayan test bataryaları mevcuttur.

2.2.1.Vestibüler sistem embriyolojisi

Embriyolojik yaşamın üçüncü haftasında makula oluşur. Makulanın üst kısmından utriküler makula, superior semisirküler kanal ve lateral semisirküler kanal kristalları gelişir. Makulanın alt kısmından ise sakküler makula ve posterior

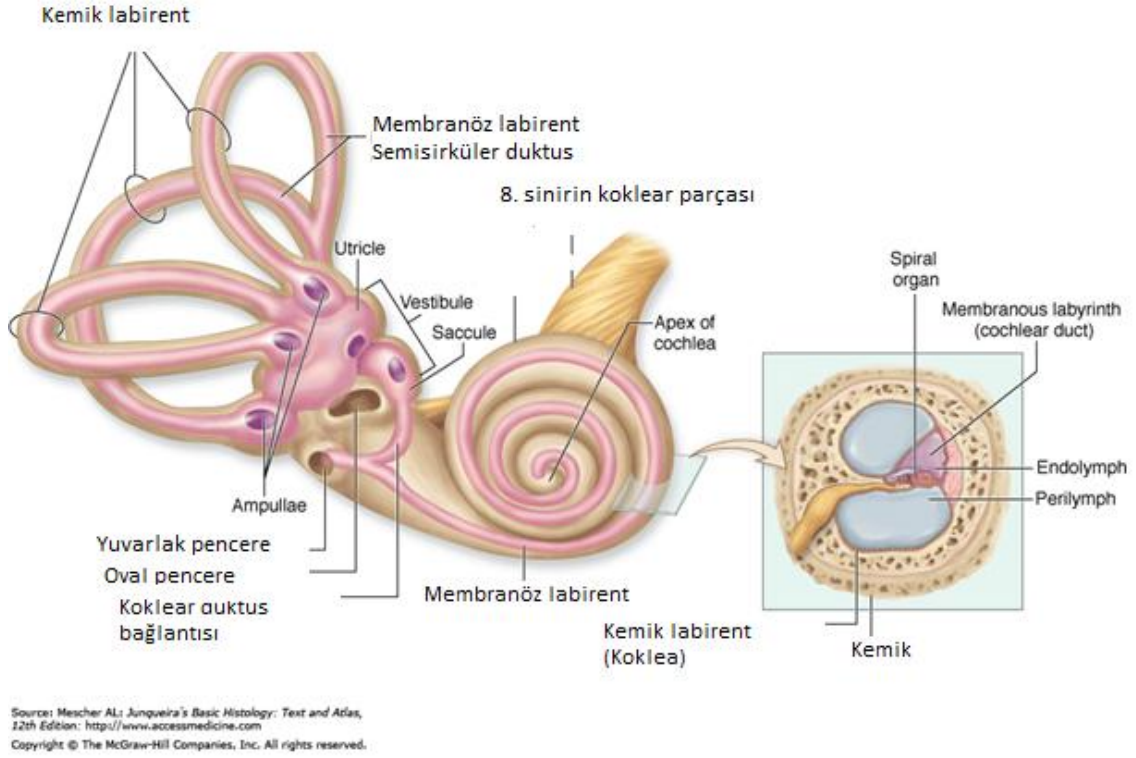
semisürküler kanal kristası meydana gelmektedir. Onbirinci haftada sensöral hücreleri ve destek hücreleri ile birlikte vestibüler endorganların oluşumu tamamlanır. Süperior vestibüler ganglion (utrükül, süperior ve horizontal semisürküler kanallar) ve inferior vestibüler ganglion (sakkül, posterior semisürküler kanal ve koklea) Rhombensefalon lateralindeki nöral krest hücrelerinin yoğunlaşmasıyla meydana gelmektedir⁽⁷⁷⁾.

2.2.2.Vestibüler anatomi ve fizyolojisi

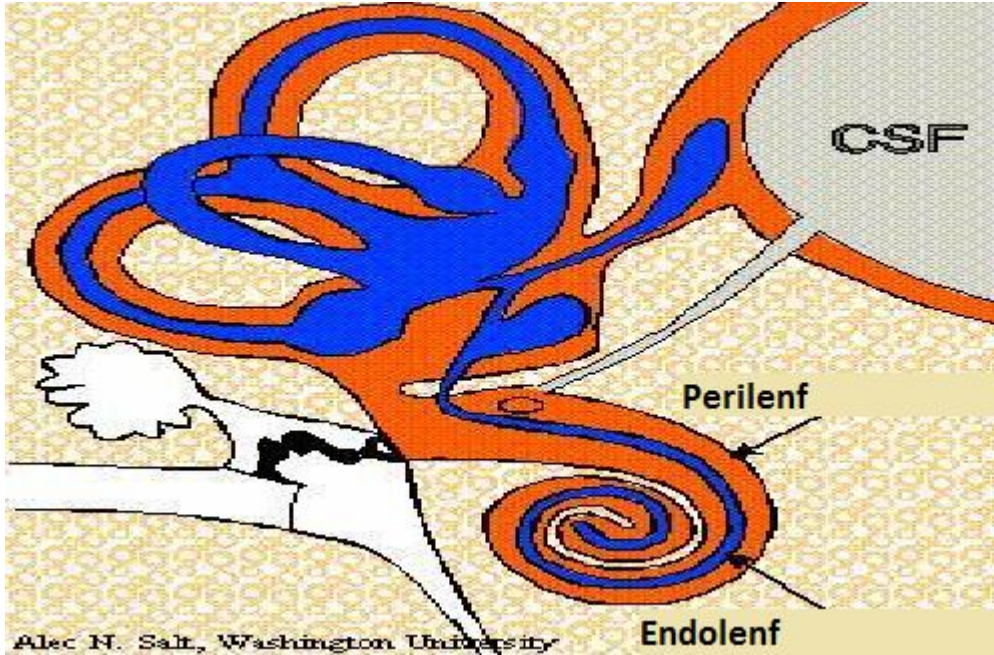
Periferik ve santral olmak üzere vestibüler sistem 2 kısımda incelenmektedir.

2.2.2a.Periferik vestibüler sistem

Denge ve işitme duyusunun reseptörleri, temporal kemiğin petröz parçasında kemik labirent içerisinde bulunur. Kemik labirentin anterior bölümünü koklear parça, posterior bölümünü ise vestibüler parça oluşturmaktadır. Periferik vestibüler sistem utrikulus ve sakkülusun olduğu vestibül ve vestibülün süperior ve posterolateraline uçılan üç adet semisirküler kanaldan oluşur. Vestibül anteriorda kokleanın skala vestibuli parçası ile birlikteliği mevcuttur. Kemik labirent ile membranöz labirent arasında plazmanın filtrasyonu sonucu oluşan perilenf mevcuttur. Perilenf beyin omurilik sıvısı (bos) ile koklear akuadukt aracılığıyla bağlantılıdır. Kemik labirentin içerisinde asılı halde bulunan şekil olarak kemik labirenti takip eden membranöz labirent mevcuttur. Membranöz labirentin içerisinde endolenf bulunmaktadır. Endolenf vestibüler labirentteki dark hücreleri ve kokleada bulunan stria vaskülaristeki sekretuar hücrelerde üretilir. Endolenfin absorbe edilmesi endolenfatik kesede olur. Membranöz labirent ile kemik labirent arasında bağlantı yoktur⁽⁷⁸⁾



Şekil 2: Semisirküler kanalların ampullar uçları, utrikül, sakkül, kemik Labirent ve membranöz labirent ⁽⁷⁹⁾

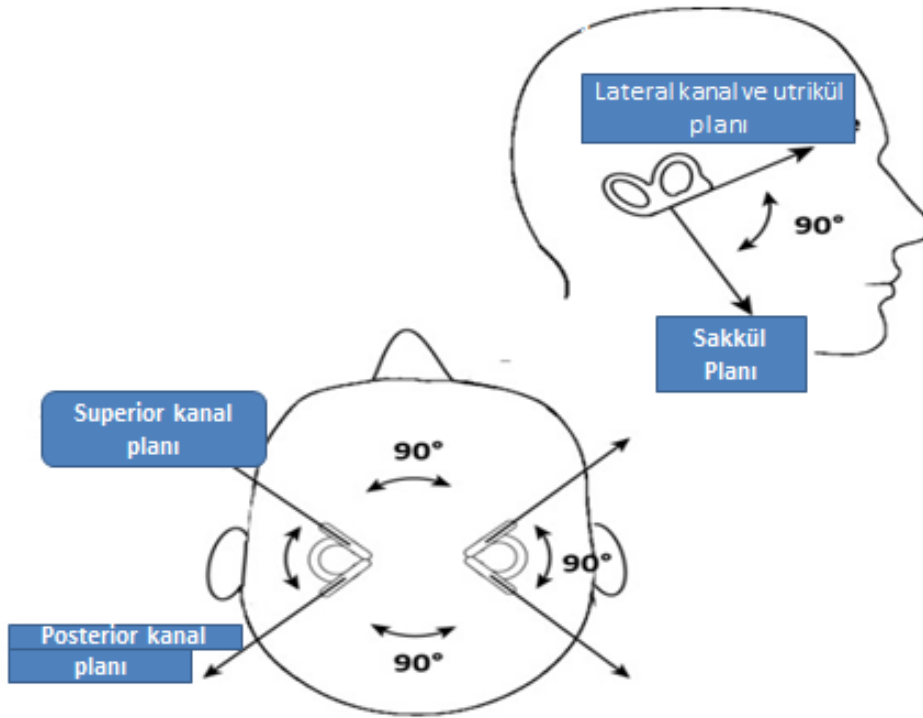


Şekil 3: Perilinf, Endolenf ve Bos'un iç kulaktaki dağılımı ⁽⁸⁰⁾

Membranöz labirent beslenmesini labirintin arterden sağlar. Labirintin arter nadiren direk baziller arterin dallanması sonucu oluşsa da genellikle anterior inferior serebellar arterin (AİCA) dalıdır. Labirintin arter iç kulağa girdiğinde ana koklear ve anterior vestibüler arter olarak iki dala ayrılır. Ana koklear arter ise esas koklear arter ve posterior vestibüler arter olmak üzere iki dala ayrılır. Esas koklear arter spiral ganglion, baziller membran ve stria vaskularisi besler. Posterior vestibüler arter sakkülün inferioru ile posterior semisirküler kanalın ampullasını besler. Labirintin arterin dalı olan anterior vestibüler arter ise utrikül, anterior ve horizontal semisirküler kanalın ampullasını ve sakkülün bir kısmını besler⁽⁸¹⁾.

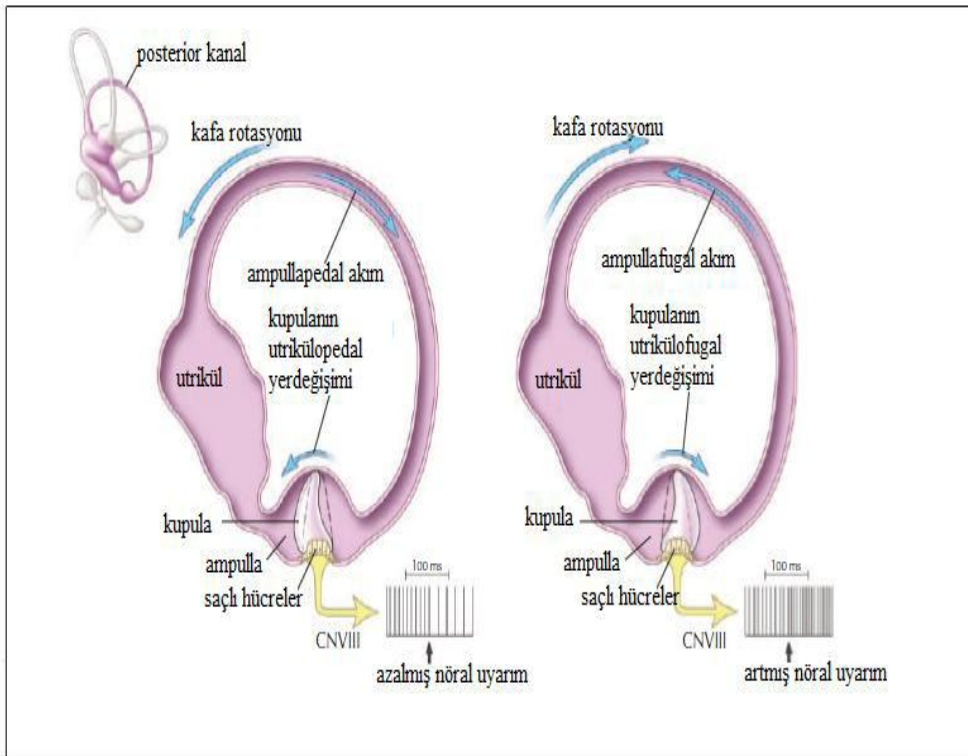
2.2.2a.1.Semisirküler kanallar

Anterior (süperior), posterior (inferior), horizontal (lateral) olmak üzere 3 tane semisirküler kanal bulunmaktadır, birbirlerine dik açı yaparlar, 1 mm kalınlığındadırlar ve 240 derece tur yapmaktadırlar. Bir uçlarında ampulla denilen genilemeler mevcuttur. İnferior ve süperior semisirküler kanalın ampullasız ucu birleşerek ortak krus oluştururlar.



Şekil 4: Semisirküler kanallar ve buldukları düzlemler⁽⁷⁹⁾

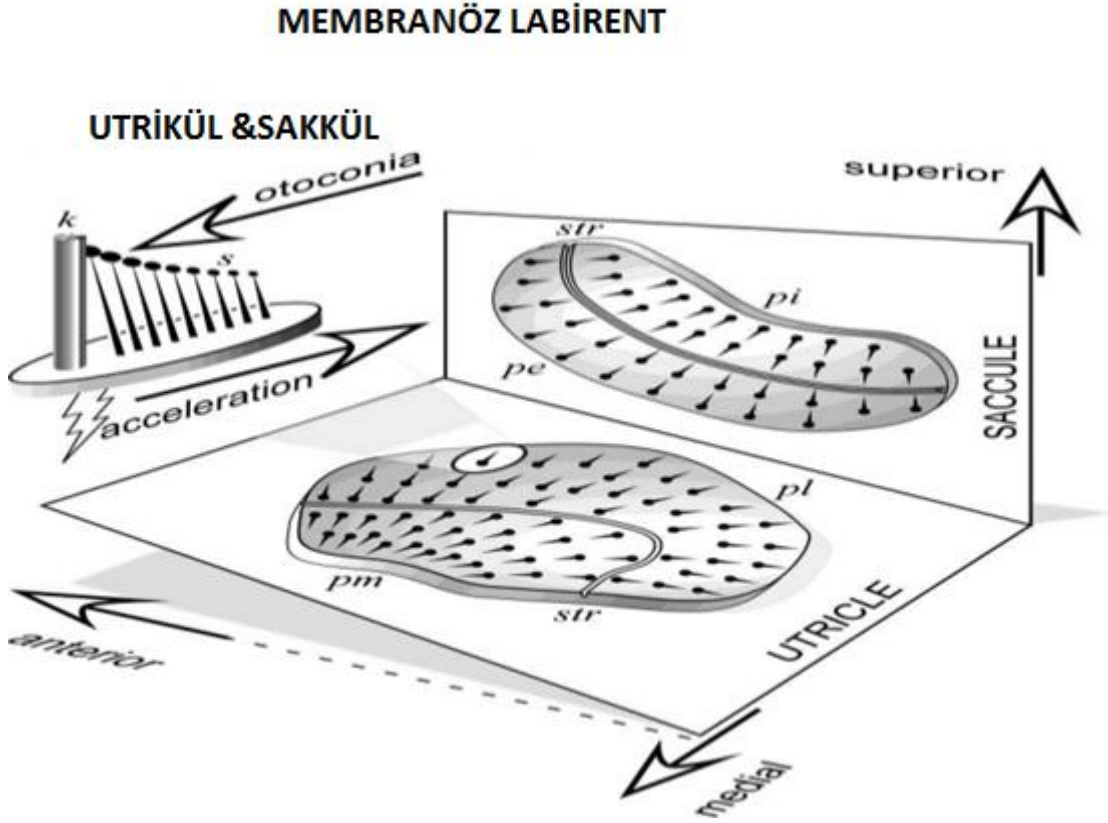
Semisirküler kanalların ampullasında krista ampullaris denilen algısal organeller mevcuttur. Kristanın üzerinde mukopolisakkarit yapıda olan kupula denen jelatinöz bir yapı vardır. Kupula ampullayı tam olarak kaplar ve ampulladan utrikule endolenf geçişini engeller, utrikul ile semisirkuler kanallar arasındaki endolenf geçii semisirküler kanalın nonampuller bölümünden gerçekleşir. Kupula endolenf ile aynı yoğunlukta olduğundan dolayı endolenf ile eş zamanlı olarak hareket eder ve bundan dolayı yer çekiminden etkilenmeden anguler hareketleri algılar. Endolenfin ampullaya doğru olan hareketine ampullapedal diğer tarafa doğru olan hareketine ise ampullofugal akım denmektedir. Krista üzerindeki tüysü hücrelerde bulunan mikrovillusların bazıları uzayarak sterosilyaları meydana getirir ve her aç hücresinde bir adet sterosilyalardan daha uzun olan kinosilyum mevcuttur. Sterosilyaların kinosilyuma doğru hareketi ile tüysü hücrelerde eksitasyona neden olurken, uzaklaşması inhibisyona neden olur. Horizontal kanalda kinosilyalar ampullaya doğru dizildiği için ampullopedal akımla uyarılır. Posterior ve anterior kanallarda kinosilyalar ampullanın tersi yönüne doğru olduğu için ampullafugal akım uyarı oluşturmaktadır ⁽⁸⁰⁾.



Şekil 5: Posterior kanal içerisindeki fizyolojisi ⁽⁷⁹⁾

2.2.2a.2.Otolit organlar

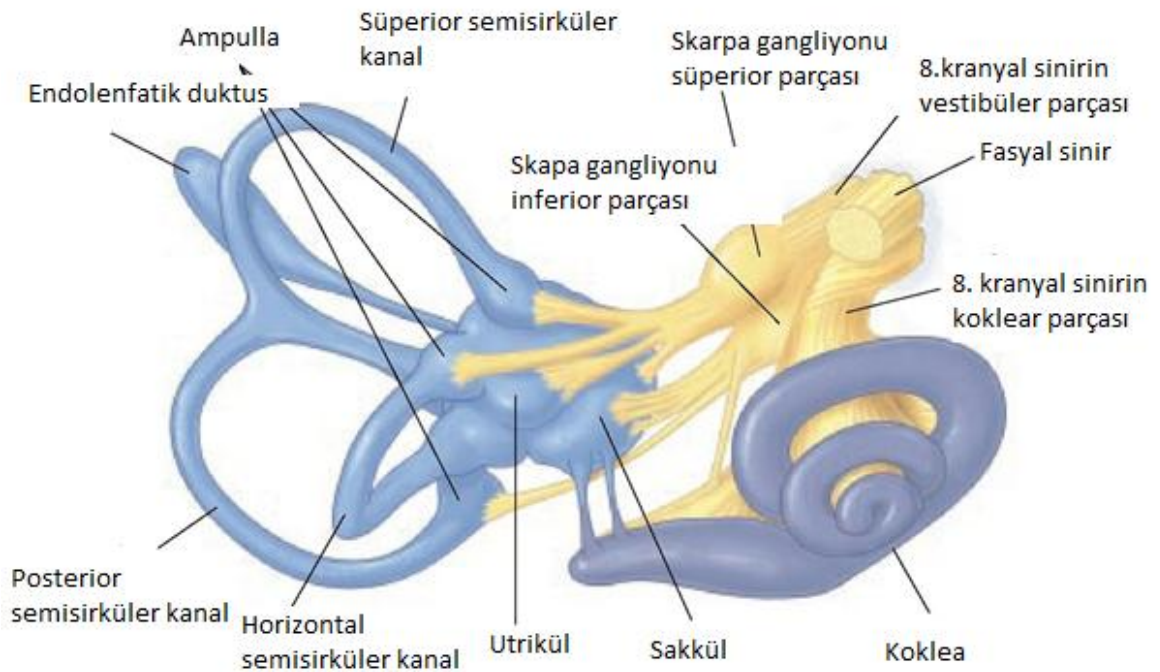
Otolit organlar utrikul ve sakkülden oluşur. Utrikul elips eklindedir, sakkül ise biraz daha yuvarlak yapıda olup utrikulden küçüktür ve utrikulun daha inferiorunda bulunmaktadır. Utrikulun medial duvarında makula utrikuli mevcuttur ve buradan nervus utrikuluslar oluşur. Sakkülün medial duvarında makula sakküli mevcuttur ve buradan nervus sakküli oluşur. Sakkül ve utrikulun duktusu birleşerek endolenfatik kanalı oluşturur, endolenfatik kanal posterior semisirküler kanalla paralel seyrederek ve duranın iki yaprağı arasında seyreden endolenfatik keseye açılır.



Şekil 6: Utrikuler ve sakküler makulanın şematik görünümü ⁽⁸³⁾

Otolit organlarda makula denen algılayıcı organeller mevcuttur. Makulalarda açılı hücrelerin üzerinde yoğunluğu endolenften daha fazla olan jelatinöz nitelikte olan otolitik membran mevcuttur. Otolitik membran yoğunluğunun endolenften fazla olması nedeni ile endolenf hareketlerini daha geç yakalar ve yerçekiminden etkilenirler. Otolitik membranın üzerinde ise kalsiyum karbonat kristallerinden oluşan otokonyalar

bulunmaktadır. Utrikuler makula horizontal plandayken sakküler makula vertikal plandadır. Makulalar ile birlikte striola da eğri yapıdadır, striolanın iki tarafındaki kinosilyumlar farklı yönlerde doğru bakmaktadırlar, utrikuler kinosilyalar striolaya bakacak şekilde yerleşmişken sakküler kinosilyalar strioladan uzaklaşacak şekilde yerleşmişlerdir. Makulalarda simetrik yapı önemlidir. Striol ve makulanın eğri yapıda olması doğrusal bir hareketin, makulada bazı kinosilyalarda eksitasyon oluştururken, bazı kinosilyalarda inhibisyon oluşmasına neden olur, böylelikle ivmesel doğrusal hareketler makulanın uygun yerindeki tüysü hücrelerin eksitasyonu ile kodlanmış durumdadır. Sakküler makula aşağı, yukarı ivmelenmelere daha duyarlıyken, utrikuler makula öne ve arkaya karşı ivmelenmelere daha duyarlıdır⁽⁸⁴⁾. Anterior ve horizontal semisirküler kanalın kristaları, utrikuler makula ve sakkülün makulasının anterior superior parçasından gelen sinirsel uzantılar birleşerek süperior vestibüler siniri oluşturur, posterior semisirküler kanalın kristası ile sakkülün asıl parçasından gelen sinirsel uzantılar ise inferior vestibüler siniri oluşturur. Inferior vestibüler sinir ve süperior vestibüler sinir birleşerek 8. Kranial sinirin denge ile ilgili komponenti olan vestibüler siniri oluşturur⁽⁸⁵⁾.



Şekil 7: Periferik vestibüler organların innervasyonu⁽⁸³⁾

2.2.2b.Santral vestibüler sistem

İnternal akustik kanal petröz kemikte bulunan tübüler bir oluşumdur. İnternal akustik kanalın anterioinferiorunda yaklaşık 30 bin lifi bulununan koklear sinir bulunurken, posteriorunda yaklaşık 20 bin lifi bulunan vestibüler sinir bulunur. İnternal akustik kanalın anteriosüperiorunda ise fasial sinir bulunur. Vestibüler sinirin bipolar ganglion hücre gövdeleri internal akustik kanalda scarpa ganglionundadır. Aferent bipolar hücreleri 2 adet vertikal kolon şeklinde yapılar oluşturur. Süperiorda organize olan lifler süperior vestibüler sinir, inferiorda organize olan lifler ise inferior vestibüler siniri oluşturur. Süperior vestibüler sinir anterior ve horizontal semisirküler kanalın kristalarının, utrikul makulasının ve sakkül makulasının anterior superior parçasının duyusunu alır. İnterior vestibüler sinir ise posterior semisirküler kanalın kristası ile sakkülün asıl parçasının duyusunu alır. Ganglion hücrelerinin periferik uzantıları vestibüler organlara uzanırken santral uzantıları ipsilateral vestibüler nükleuslara uzanır. Ganglion hücrelerinin küçük bir kısmı, nükleuslara uğramadan direk serebelluma uzanan lifler gönderir ^(78, 86). Deiters (lateral), medial, süperior ve inferior olmak üzere 4 adet vestibüler nükleus mevcuttur. Bunlar dördüncü ventrikülün tabanındadırlar. Utrikulus ve sakkülstan başlayan liflerin büyük bölümü lateral ve inferior nükleuslarda sonlanır. Süperior ve medial vestibüler çekirdeklere ise semisirküler kanaldan başlayan lifler uzanır. Vestibüler nükleuslar ayrıca serebellum, servikal spinal kord, retiküler formasyondan da uyarı alır. Ayrıca karşı tarafın vestibüler nükleusları arasında kontralateral bağlantılar mevcuttur. Vestibülospinal reflekslerde lateral ve inferior vestibüler nükleuslar sorumlu iken vestibülokuler refleksden süperior ve medial vestibüler nükleuslar sorumludur ⁽⁸⁷⁾. Lateral vestibüler nükleusun (deiters) ventral parçası vestibüloküler bağlantılarla ilgilidir ve utriküler makula ve semisirküler kanallardan direk uyarı alır. Lateral vestibüler nükleusun dorsal parçası ise serebellum ve spinal kord ile bağlantısı mevcuttur. Dorsal parçadan çıkan aksonlar lateral vestibülospinal traktus aracılığı ile ipsilateral spinal kordun ventral boynuzuna ulaşır ve eksteremite kasları üzerinde tonik ekstansiyona neden olur. Lateral vestibüler nükleusun dorsal parçası erekte postürde önemli role sahiptir. Lateral vestibüler nükleusun utrikulus makulasından uyarı alan selektif nöronları ba eğmeye spesifiktir. Başın eğildiği taraftaki nöronlar eksitasyona uğrarken, diğer taraftaki nöronlar inhibisyona uğrar. Uyarının şiddeti başı eğme açısıyla doğru orantılıdır. Lateral

vestibüler nükleusun dorsokaudal parçası ise serebellumda bulunan purkinje hücrelerinden direk inhibitör uyarı alır. Medial vestibulospinal traktusu medial vestibüler nükleus oluşturur. Medial vestibüler traktus bilateral servikal korda uzanır, servikal korddan boynun kaslarını uyararak motor nöronlarla bağlantı kurar. Bunun sayesinde boyun refleks hareketlerini sağlar. Medial ve süperior vestibüler nükleuslar vestibülokuler reflekste görev alır. Baş hareketinin tersi yönünde gözlerin hareket etmesini sağlayarak uygun boyun pozisyonunda, uygun göz hareketini sağlamı olur. Süperior ve medial vestibüler nükleusların indirek vestibüloserebellar yol ile serebellumla bağlantısı mevcuttur. İnférieur vestibüler nükleus semirküler kanallar, utrikulus, sakkülüs ve serebellum vermisinden uyarı alır. Eferent lifleri vestibulospinal ve vestibüloretikuler lifleri oluşturarak vestibüler labirent ve serebellum arasında entegrasyonu sağlar.

2.2.2b.1.Vestibülo oküler yollar

Vestibüloküler refleksi oluşturan direk yol ve indirek yol vardır. Vestibüler nükleuslar ile okulomotor nöronlar arasındaki bağlantılar direk yolu oluşturur. Retiküler cisimdeki multisinaptik bağlantılar indirek yolu oluşturmaktadır⁽⁸⁸⁾. Direk yolda medial longitudinal fasikulusun önemli rolü vardır. Vestibüloküler kontrol direk ve indirek yolun birlikte çalışması ile olur. Medial longitudinal fasikulus veya retiküler formasyon lezyonlarında vestibüloküler refleks azalır ama tamamen kaybolmaz. Direk yollar hızlı kontrolü sağlarken indirek yollar modulator görevi görür. Direk yol ile indirek yol kombine çalışır ve birbirlerinin tamamlayıcısıdır. İndirek yol görsel ve proprioseptif uyarıların gecikmesini sağlayarak ince göz hareketlerinin ayarlanmasına neden olur. Bu sayede uygun göz hareketlerini sağlar⁽⁸⁹⁾.

2.2.2.2.Kanal-oküler bağlantılar

Semisirküler kanallardan gelen uyarılar ile göz hareketini sağlayan kaslar arasında spesifik bağlar mevcuttur. Her kanal belli kas grubunu uyarırken, belli kas grubunu inhibe eder. Bu sayede başın hareketi esnasında gözün cisim hareketinin sabit takibi sağlanmış olur. Her kanalın kendine spesifik kas ile bağlantı oluşturması BPPV de oluşan rotasyonel ve vertikal nistagmusu açıklar⁽⁹⁰⁾. Horizontal semisirküler kanal; ipsilateral medial rektus ve kontralateral lateral rektus kasını uyarırken, kontralateral medial rektus ve ipsilateral lateral rektus kasını inhibe eder. Posterior semisirküler

kanal; ipsilateral süperior oblik ve kontralateral inferior rektus kasını uyarırken, ipsilateral inferior oblik ve kontralateral süperior rektus kasını inhibe eder. Süperior semisirküler kanal; ipsilateral süperior rektus ve kontralateral inferior oblik kasını uyarırken, ipsilateral inferior rektus ve kontralateral süperior oblik kasını inhibe eder. Horizontal kanalın kristasının oluşturmuş olduğu vestibülokuler refleks horizontal pozisyonda başın dönüş yönünün tersine göz hareketlerinin oluşmasını sağlar, anterior kanalın kristasının oluşturmuş olduğu vestibülokuler refleks gözlerin yukarı ve ters yöne hareketini sağlar, posterior kanalın oluşturmuş olduğu vestibülokuler refleks ise gözlerin aynı tarafa ve aşağıya doğru bakmasını sağlar⁽⁹¹⁾.

Vestibülo-oküler refleks (VOR): Vestibülo-oküler refleks (VOR), net bir görüş sağlamak için kafanın dönme hareketlerine karşılık göz hareketleri oluşmasını sağlayan ve çok hızlı çalışan bir reflekstir. Bir nesnenin görülebilmesi için, gözlerin nesne üzerinde kısa bir süre de olsa odaklanması, nesnenin retinadaki görüntüsünün sabitlenmesi, bir başka ifadeyle bakışın sabitlenmesi gerekir. Kafa, öne, arkaya ya da yanlara doğru eğildiğinde veya sağa ya da sola çevrildiğinde gözlerin bakış yönünün düzeltilmesi ve görüntünün retinada sabit tutulması için otomatik bir düzenleme mekanizmasının devreye girmesi gerekir. Vestibülo-oküler refleks; baş hareketleri ile koordine düzgün konjuge göz hareketleri olmasını sağlar ve gözün bakışını sabit tutmada rol oynar. Aynı tarafı aktive ederken diğer planda relaksasyona yol açar. Semisirküler kanallar kafa pozisyonu her değiştiğinde bu değişikliği algılayarak; gözlerin kafa hareket yönünün tam tersi yöne doğru ve kafa hareketinin büyüklüğüne eşit şekilde kaymasını sağlayacak uyarılar iletirler.

Her iki taraftaki semisirküler kanallar ve otolit organ dinamik VOR'da rol alırken, statik VOR'da otolit aktivite yer almaktadır. Her bir semisirküler kanal kendi planında olacak şekilde iki ekstraoküler kası innerve eder. Bu düzenleme, uyarıların vestibüler çekirdekler ve medial longitudinal fasikulus yoluyla, gözleri hareket ettiren kaslara iletilmesi sayesinde gerçekleşir. VOR, refleks yollarının köken aldığı vestibüler duyuşal yapılara göre kanal-oküler ve otolit-oküler refleksler gibi alt başlıklarda incelenebilir⁽¹²³⁻¹²⁶⁾.

2.2.2b.2.Otolit-oküler bağlantılar

Sakkül ve utrikul kaynaklı oluşan eksitasyon semisirküler kanallara oranla daha belirsizdir. Makuler tüy hücrelerinin farklı yönlere göre spesifik bölgelerinin uyarılmasından dolayı oluşan göz hareketleri doğal hareketler değildir. Makula lezyonlarında sıklıkla vertikal veya vertikal rotatuar nistagmus görülmektedir ⁽⁹²⁾.

2.2.2b.3.Görsel ve proprioseptif sinyallerin entegrasyonu

Başın hareketi esnasında görüntünün stabilizasyonu;görsel, proprioseptif ve vestibüler sistemlerin koordineli çalışmasıyla olur. İkincil vestibüler nöronlar primer vestibüler sinyallerin yanı sıra görsel ve proprioseptif uyarıları da alır. Böylelikle vestibüler nükleuslar vestibüler refleksler için bir durak vazifesinden ziyade sensörimotor integrasyon merkezi görevi görür. Serebellumun flokkulonodüler lobda bulunan purkinje hücreleri;vestibüler uyarılar ile görsel sinyalleri birbirleri ile karşılatırarak vestibüler nükleuslara sinyal gönderir. Purkinje hücrelerine gelen sinyallerde çelişki varsa purkinje hücreleri koordinasyonu sağlayarak vestibüler nükleuslara sinyal gönderir. Böylece vestibüler yanıt vestibüler nükleus düzeyinde değiştirilmiş olur⁽⁹³⁾. Boyun propsioseptif uyarıları C1-C3 vertebraların ligaman ve eklemlerindeki reseptörlerden başlar ve kontralateral vestibüler nükleuslardaki kanal-oküler yollar ile ilişkili yolları aktive eder. Hayvanlarda lokal anestezi blok veya kök kesisi ile yapılan proprioseptif sinyallerin blokajı sonrası nistagmus görülürken insanlarda görülmemektedir. Bunun nedeni ise insanlarda labirintin uyarımın proprioseptif uyarıya göre çok daha güçlü olmasıdır ⁽⁹⁴⁾.

2.2.2b.4.Vestibülospinal yollar

Ön boynuz hücreleri ile sekonder vestibüler nöronlar arasındaki bağlantıyı, retikuloşpinal traktus, lateral vestibüloşpinal traktus ve medial vestibüloşpinal traktus sağlar. Lateral vestibüloşpinal traktus ve medial vestibüloşpinal traktus direk vestibüler nükleuslardan başlarken, retikuloşpinal traktus retiküler formasyodan başlar. Üç yolun da serebellumla yakın ilişkisi mevcuttur. Otolitik kaynaklı tonik rerefleksler lineer ivmelenme sonrası oluşur ve ağırlıklı olarak lateral vestibüloşpinal traktus aracılığıyla iletilir. Lateral vestibüloşpinal traktusun liflerinin çoğu, lateral vestibüler nükleustan köken alır. Lateral vestibüloşpinal traktusun rostroventral bölgesi servikal korda uyarı gönderirken, dorsokaudal bölgesi lumbosakral bölgeye uyarı gönderir. İntermediat

bölgedekiler ise torakal korda uyarı gönderirler. Bölgeler arasında yaygın bağlantılar mevcuttur. Lateral vestibülospinal traktus genel olarak ipsilateral seyreder. Küçük bir kısmı, spinal ventral gri komissür aracılığıyla kontralateral gri cevhere uzanır. Lateral vestibülospinal traktus kaynaklı aksonlar lamina 7 ve 8 de sonlanır. Lateral nükleus uyarıldığında ipsilateral ekstansör alfa ve gama motor nöronlarını monosinaptik bağlantıyla uyarırken kontralateral fleksör motornöronlar disinaptik bağlantıyla inhibisyona uğratar. Medial vestibülospinal traktusa ait lifler, medial vestibüler nükleustan başlar ve medulla spinalise desendan medial longitudinal fasikulus arcağıyla girer. Medial vestibülospinal traktusun lifleri ventral funikulusta midtorasik düzeye kadar iletilir. Servikal kordların çoğunda lamina 7, 8, 9'un internöronlarında sonlanır. Medial vestibülospinal traktusun kontralateral bağlantıları başın uzayda stabilizasyonunu sağlayan vestibülokolik reflekslerde görev alır. Ayrıca gözün konumunu servikal korda ileterek boyun, vestibüler ve okuler entegrasyonunu sağlar. Retikülospinal traktus diğer vestibülospinal yolların aksine vestibüler nükleuslardan değil bulber retiküler formasyondan başlar. Retikülospinal traktusun gigantocellularisinin ve pontis kaudalisinin spinal korda inen uzun lifleri mevcuttur. İpsilateral ve kontralateral lifleri spinal kordda gri cevherde lamina 7 ve 8'de sonlanır. Pontomedüller retiküler formasyon hem fleksör hem ekstansör motor nöronlarda inhibisyona neden olur. Retiküler formasyonun lateral ve rostral bölgelerinin aksonları kısıdırlar, medulla spinalise lif göndermezler, multisinaptik bağlantılarla stimulasyonu, inhibisyondan ziyade fasilitasyona neden olurlar. Retiküler formasyona vestibüler nükleuslar haricinde başka yapılar da akson göndermektedir ⁽⁹⁵⁾.

2.2.2b.5.Serebellar vestibüler bağlantılar

Serebellumun orta hattı veya spinal serebellumun lifleri ile lateral vestibülospinal ve retikülospinal traktusu oluşturan lifler arasında bağlantılar mevcuttur. Vermian korteks ve fastigial nükleuslar somatotopik bir organizasyon oluşturularak lateral nükleusa uyarı gönderirler. Vermian korteks lateral vestibüler nükleusa direk projeksiyonlarla bağlantı kurarken, fastigial nükleus lateral vestibüler nükleusa indirek projeksiyonlarla bağlantı kurar. Sekonder vestibüler nöronlardan, spinal korddan, pontomedüller retiküler formasyondan serebellar vermis ve fastigial nükleuslara uyarı gelir. Vestibüler retiküler ve serebellar bağlantılardan oluşan kapalı devre lokomasyonun ince ayarı ve dengede önemli rolü mevcuttur ⁽⁹⁶⁾.

2.2.3.Vestibüler sistemin değerlendirilmesi

Denge bozukluğu acilde sık karşılaştığımız bir durumdur. Denge bozukluğunda tanı koymak için anamnezin iyi alınması gerekir. Dizziness ve vertigo ayırıcı tanısını yapamadığımız durumlarda ise bazı testler bize yardımcı olmaktadır. Dizziness ve vertigo birbirleriyle karışabilen kelimelerdir. Dizziness mekan oryantasyonunun bozulması, hastanın kendini boşluktaymış gibi hissetmesine denir. Dizziness şikayeti olan hastada baş boşluktaymış hissi, göz kararması, düşmeye meyil, yerin ayağının altından kayma hissi, yürürken ayağın boşluğa gelmesi gibi semptomlar mevcuttur. Dizziness vestibulokuler refleks bozukluklarında görüldüğü gibi vestibülospinal refleks bozukluklarında da görülür. Dizzinessin kaynağı tüm vücut olabilir ve dizziness ile gelen hastaya multidisipliner yaklaşım gereklidir. Vertigo bir çeşit hareket halusinasyonudur. Hasta eşyaların gerçekte hareket etmediği halde onların hareket ettiğini, çevrenin döndüğünü, gözlerini kapadığı zamansa kendisinin döndüğünü hisseder. Baş hareketleriyle vertigonun şiddetinde artma olur, dakikalar içinde azalır, bulantı ve kusma olur, hasta günlük işlerini yapamaz. Vertigoda patoloji periferik vestibüler sistemdedir.

Vertigonun tek objektif bulgusu nistagmustur. Nistagmus konjenital veya akkiz olabilir. Hasta konjenital nistagmusa uyum sağladığı için görme ile ilgili şikayeti yoktur. Konjenital nistagmusun hızlı ve yavaş fazı yoktur ve amplitudları düşüktür. Akkiz nistagmuslar periferik vestibüler sistem veya santral sinir sistem kaynaklı olabilir. Hızlı ve yavaş fazı mevcuttur. Yavaş fazı oküler kaslar oluştururken hızlı fazı beyin oluturur. Açılı olarak uç noktaya bakılırsa gözler uzun süre bu pozisyonda kalamaz ve mediale gelir daha sonra tekrar uç noktaya döner buna fizyolojik spontan nistagmus denir. Başın ani hareketleri ile oluşan nistagmusa ise pozisyonel nistagmus denir. Pozisyonel nistagmusta 1-10 sn arasında latent süre mevcuttur, genellikle 1 dakikadan kısa sürer, hareket tekrarlandıkça nistagmus yorulur ve şiddetini kaybeder, genellikle horizontorotatuardır, bazen sadece rotatuar özellik gösterebilir.

2.2.3a.Vestibüler fonksiyon testleri

Vestibüler fonksiyon testleri vestibüler sistemin laboratuvar ortamında uyarılarak vestibüler ve santral sinir sisteminin eferent cevabını değerlendiren elektrofizyolojik ölçümlerdir. Bu testler sayesinde patolojinin periferik veya santral kaynaklı olduğu,

etkilenen taraf, vestibüler organda kısmi veya total fonksiyon kaybı olup olmadığı ve kompanzasyon hakkında bilgi edinilebilir.

2.2.3a.1.Elektronistagmografi

Kornea elektriksel olarak pozitif yüklüken retina negatif yüklüdür. Elektronistagmografinin (eng) çalışma prensibi kornea ve retina arasındaki 1mv'luk elektriksel farkı, göz çevresine yerleştirilen elektrodlar sayesinde farkedip göz hareketleri hakkında bilgi almaktır. Vestibüler sistemin ayrıntılı muayenesi için fiksasyonun ortadan kaldırılması gerekir, bunun için frenzel gözlüğü veya gözlerin kapatılması gereklidir. Gözler kapalı iken eng ile kayıt alınabilir. Eng ile vertikal ve horizontal göz hareketlerinin tespiti mümkündür. Ancak görmeyen insanlarda retina ile kornea arasında elektriksel fark olmadığı için eng ile göz hareketleri tespit edilemez. Rotasyonel hareketler eng ile tespit edilemez, rotasyonel hareketlerin tespiti için ya çıplak gözle bakılmalı ya da göz hareketlerinin kaydedildiği video Eng yapılmalıdır. Eng ile vestibülospinal yollar değerlendirilemez⁽⁹⁷⁾.

Eng test bataryasının içinde gaze testi, sakkadik göz hareketleri testi, tracking testi, optokinetik test, statik ve dinamik pozisyon testleri ve kalorik test bulunur. Eng testi bu testlerin bütün olarak değerlendirilmesinden oluşur. Pozisyonel testler ve kalorik testler periferik vestibüler sistem hakkında bilgi verirken diğer testler santral vestibüler sistem hakkında bilgi verir.

2.2.3a.2.Gaze testi

Hasta oturur pozisyonda iken önce karşıya sonra 20 derece sağa ve 20 derece sola bakılarak yapılır. Test hem gözler kapalıyken hem de açıkken yapılmalıdır. Periferik lezyonlarda optik fiksasyon sonrası nistagmusun şiddetinde azalma olurken santral lezyonlarda şiddetinde değişme olmaz. Gaze testinde yönü sabit horizontal nistagmus oluyorsa; nistagmusun vurduğu taraftaki periferik vestibüler sistemin hiperfonksiyonel olduğu ya da karşı taraf vestibüler sistemin hipofonksiyonel olduğu anlamına gelir. Video-eng de gaze testinde rotatuar nistagmus oluşuyorsa gene periferik vestibüler sistemin etkilendiğini düşündürmektedir. Nistagmus hastanın baktığı tarafa doğru yön değiştiriyorsa veya vertikal ise lezyonun santral kaynaklı olduğu düşünülmelidir⁽⁹⁸⁾. Barbiturat, fenitoin, karbamezapin ve alkol gibi maddelerin kullanımında fiksasyon azabilir veya yön değiştiren nistagmus oluşabilir.

2.2.3a.3.Sakkadik göz hareketleri testi

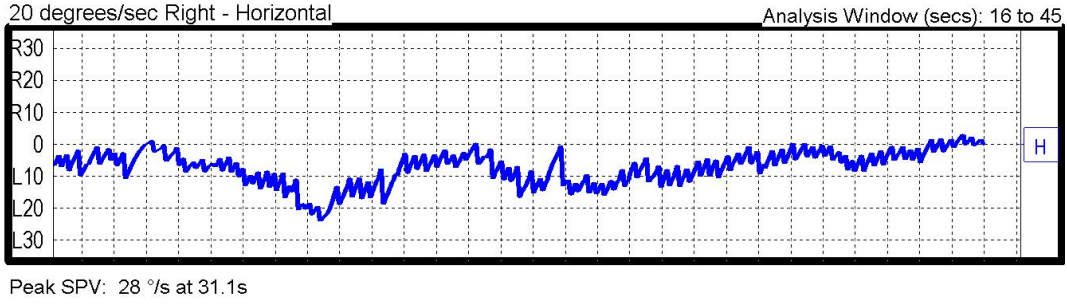
Test oturur pozisyonda baş doğal konumunda yapılır. Hastadan, karısındaki barda 20 derece sağda ve 20 derece solda sırayla yanan lambaları ani göz hareketleri ile takip etmesi istenir. İstemli hareket frontal lob kontrolündedir. İstemsiz yatay sakkadik hareketlerden pontin paramedian retiküler formasyo sorumlu iken istemsiz dikey sakkadik hareketlerden pretektal bölge sorumludur. Serebellar lezyonlarda göz odaklanırken, cisimden daha fazla açılanma göstererek hipermetrik dismetri oluşur. Beyin sapı, bazal gangliyonlar veya frontoparietal bölgeyi ilgilendiren lezyonlarda ise hipometrik dismetri olur. Periferik vestibüler lezyonlarda genelde sakkadik testlerde dismetri gözlenmez⁽⁹⁷⁾. Beyin sapı lezyonlarında veya myastenia graves gibi okuler myopatilerde sakkadik hareket hızı yavaşlar ve genelde 350 ms' den uzundur.

2.2.3a.4.Traking testi

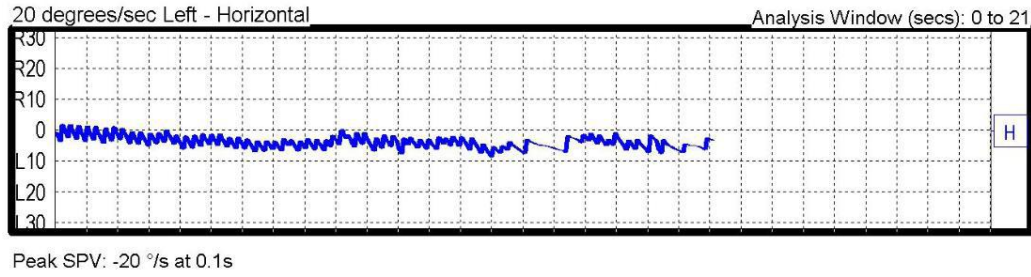
Test oturur ve baş doğal pozisyondayken yapılır. Hastaya sarkaç şeklinde sinüzoidal hareket eden bir obje takip ettirilir. Görsel duyunun ve santral sinir sistemin koordineli çalışmasıyla smooth pursuit hareketi oluşur. Düşük hızlı sinüzoidal harekete rağmen, sakkadik pursuit oluşumu serebellar patolojiyi düşündürmelidir. Akut periferik vestibüler lezyonlarda spontan nistagmuslar sakkadik pursuit izlenimi verir. Santral lezyonlardan ayırımı spontan nistagmusun tespiti ile yapılır. Yaşlılık, ilaç kullanımı hastanın kooperasyonunun az olması smooth pursuitin bozuk olmasına neden olabilir.

2.2.3a.5.Optokinetik test

Oturur ve baş doğal pozisyonda yapılır. Bir bar üzerinde sabit hızla hareket eden ışık takip ettirilir. Sağdan sola doğru olan hareketi takip ederken oluşan sağa vuran nistagmus ile soldan sağa doğru olan hareketi takip ederken oluşan sola vuran nistagmus benzer morfolojide ve simetrik olmalıdır. Aynı şekilde yukarıdan aşağı ve aşağıdan yukarıya doğru hareket eden ışığı takip ettirilerek vertikal optokinetik nistagmuslara bakılabilir. Eng' de sadece optokinetik teste bozulma mevcutsa serebral korteks patolojileri düşünülmalıdır⁽⁹⁸⁾.



Şekil 8: Sağa doğru hareket eden objeyi takip ederken sola doğru vuran nistagmus



Şekil 9: Sola doğru hareket eden objeyi takip ederken sağa doğru vuran nistagmus

2.2.3a.6. Statik pozisyonel testler

Otururken, sırt üstü yatarken, sağa bakarak sırtüstü uzanırken, sola bakarak sırtüstü uzanırken olmak üzere statik pozisyonel testler dört pozisyonda yapılır. Sağlıklı kişide nistagmus olmamalıdır⁽⁹⁹⁾. Dik pozisyonda nistagmus oluyorsa spontan, sırtüstü yatarken nistagmus oluyorsa pozisyonel nistagmus denir. Pozisyona göre yön değiştiriyorsa yön değiştiren, değiştirmiyorsa sabit yönlü pozisyonel nistagmus denir. Nistagmusun hızlı fazının yönü yer çekimine doğru değişiyorsa geotropik ters yöne doğru değişiyorsa ageotropik nistagmus denir. Sabit yönlü ve geotropik nistagmus periferik vestibüler sisteme ait lezyonları düşündürürken, ageotropik nistagmusta santral lezyonlar da düşünülmelidir.

2.2.3a.7. Dinamik pozisyonel testler

Barany, dix ve hallpike manevralarını tanımlamıştır⁽¹⁰⁰⁾. Dix hallpike manevrasında hasta oturur pozisyona getirilir ve baş 45 derece sağa bakacak şekilde yatırılarak baş ekstansiyona getirilir, ardından tekrar oturur pozisyona getirilir. Son olarak hasta 45 derece sola bakacak şekilde tekrar yatırılır ve baş ekstansiyona getirilir,

ardından oturur pozisyona geçilir. Sağlıklı kişilerde nistagmus gözlenmez. Periferik lezyonu olanlarda 20 sn'den kısa süren nistagmusun gözlenmediği latans süresi mevcuttur. Santral lezyonu olanlarda latans süresi olmaz. Periferik lezyonu olanlarda nistagmus süresi 60 sn'yi genelde geçmez 60 sn'den uzun sürmesi santral patoloji lehinedir. Periferik lezyonu olanlarda oturur pozisyona geçildiğinde şiddetinin ve süresinin daha az olduğu ters yöne revers nistagmus gözlenir. Revers nistagmus santral lezyonlarda görülmez. Periferik lezyonu olanlarda lezyon tarafına tekrar yatırıldığında nistagmusun şiddeti ve süresi azalır buna yorulma denir, santral patolojisi olanlarda ise yorulma gözlenmez.

2.2.3a.8.Kalorik test

Bu test lateral semisirküler kanal yere paralel pozisyondayken yapılır, bunun için hasta sırtüstü uzanırken kafası 30 derece fleksiyona getirilir. Dış kulak yoluna hava veya su verilerek yapılabilir. İlk olarak dış kulak yoluna 30 derece uyarı verilir. Ardından en az beş dakika beklemek şartıyla 44 derece uyarı verilir. Ardından işlem diğer kulağa yapılır. Normalde nistagmus sıcaklığı sever, 44 derece uyarı ile nistagmus uyarılan tarafa doğru olurken 30 derece uyarılan kulağın karşı tarafına doğru olur. Uyarının 60 ve 90'ncü saniyesinde nistagmus en şiddetli seviyesine ulaşır⁽¹⁰¹⁾. Kalorik test ile lateral semisirküler kanal hakkında bilgi edinilebilir. Jongkees formülüne göre kanal parazisi ve yön üstünlüğü hakkında bilgi edinilebilir. Jongkees formülüne göre kanal parazisi, sol sıcak ve soğuk nistagmusların toplamı ile sağ sıcak ve soğuk nistagmusların toplamı arasındaki farkın sağ sıcak ve soğuk, sol sıcak ve soğuk nistagmusların toplamının birbirine oranının 100 ile çarpılmasıdır. Kulaklar arasındaki fark 20'den fazlaysa anlamlıdır. Jongkees formülüne göre yön üstünlüğü sol soğuk ile sağ sıcak nistagmusların toplamı ile sağ soğuk ve sol sıcak nistagmusların toplamı arasındaki farkın sol sıcak ve soğuk, sağ sıcak ve soğuk nistagmusların toplamının birbirine oranının 100 ile çarpılmasıdır. 30'dan fazlaysa anlamlıdır. Spontan veya pozisyonel nistagmusların yön üstünlüğüne etkisi mevcuttur. Yön üstünlüğü tek başına lokalizasyon tayini açısından yetersizdir.

2.2.3a.9.Rotasyonel vestibüler test

Rotasyonel vestibüler testin (rvt) klinik olarak ilk uygulamalarını 1907 yılında barany yapmıştır. İlk uygulamalarda hasta sandalyeye oturtulup manuel olarak

döndürülmesi sağlanıyordu. Oluşan nistagmusun karakteri ve süresi direk gözlem ile not alınmıyordu. Günümüzde ise eng ve video eng nin gelişmesi ile kayıtlar otomatik alınmakta koltukların ise bilgisayar kontrolünde otomatik olarak hareketi sağlanmaktadır. Rvt'nin tek başına klinik uygulanmasından ziyade diğer test bataryaları ile birlikte kullanımı önerilmektedir. Rvt ile iki labirentin birlikte oluşturduğu cevaplar analiz edilmektedir. Rotasyon hareketleri ile periferel vestibüler organlar uyarılarak, oluşturdukları vestibüloküler refleksler değerlendirilir. Vestibüloküler refleks başın bir yöne 30 dereceye kadar olan çevirmelerinde, semisirküler kanalların süperior vestibüler siniri uyarmasıyla gözün ters yöne hareketini sağlar. Bu refleks sayesinde cisimlerin görüntüsünün iz düşümünün fovea üzerinde sabit kalması sağlanır. Ancak 30 dereceden fazla olan baş hareketlerinde görüntü foveadan kayar. Bunun sonucu olarak gözlerde hızlı bir düzeltme hareketi olur. Biz bu düzeltme hareketini nistagmus olarak görürüz. Rvt testinde hastanın çevrildiği tarafa doğru olan nistagmuslar görülmektedir. Rvt test bataryasında sinüzoidal rotasyon, step testi, baş rotasyon testi, optokinetik sonrası nistagmus testi bulunmaktadır. Bu testlerde farklı uyarılara vestibüler sistemin cevabına bakılır.

Sinüzoidal rotasyon

Sinüzoidal rotasyon testi vizüel fiksasyonu kaldırmak için karanlık ortamda ve vizüel fiksasyonu değerlendirmek için aydınlık ortamda hasta ile aynı açı ve doğrultuda hareket eden cisme baktırılarak yapılır. Rotasyon sandalyesi, sinüzoidal ritimle farklı ivmeler ve farklı frekanslarla sağa sola döndürülür. Oluşan vizüel fiksasyon bu hareketlerle ortadan kalkıyorsa santral patolojiler lehine değerlendirilir⁽¹⁰²⁾. Sinüzoidal rotasyon testi ile ortalama kazanç, açısız faz farkı ve simetri değerlendirilir. Oluşan vestibüloküler refleksin yavaş fazının hızıyla, rotasyon sandalyesinin hızı oranlanarak ortalama kazanç hesaplanır. Ortalama kazanç yenidoğanda 1'ken zamanla azalmaktadır. Kişiden kişiye göre değişmektedir. 0, 3 altı patolojik sayılır⁽¹⁰³⁾. Tek taraflı vestibüler lezyonlarda ortalama kazanç normal sınırlarda iken bilateral lezyonlarda normal sınırların dışına çıkar. Taşıt tutması ve serebellar lezyonlarda ortalama kazanç 1'in üzerinde olabilir. Vestibüloküler refleksin yavaş fazı sandalyenin hareketi ile ters yönlüdür. Matematiksel düzeltmeyle, açısız faz 180 derecedir. 0.01 Hz gibi düşük rotasyon hızlarında 20-50 derece gibi yüksek açısız faz kayması görülürken, daha yüksek hızlarda yapılan rotasyonlarda 0-10 derece gibi düşük açısız faz kayması

gözlenmektedir. Vestibüler nörit ve vestibüler nörektomide açısal faz kayması fazladır. Sağa ve sola doğru rotasyon ile oluşan vestibüloküler refleksin yavaş faz hızlarının birbirine oranlanması ile simetriye bakılır. Sağ ve sol vestibüloküler refleksin yavaş faz hızları arasında %15'lik fark normal olarak kabul edilir. Fark periferik vestibüler sistem hasarlarında artmaktadır. Ancak santral kompanzasyonla zamanla azalır. Simetriyle santral kompanzasyon takip edilebilir.

Step testi

Barany ilk olarak step testini uygulamaya sokmuştur. Hasta başı dik olarak rotasyon sandalyesine oturtulur. Sandalye sabit bir hıza ulaştırılır. Dönme esnasında oluşan nistagmus bittikten kısa süre sonra sandalye durdurulur ve postrotasyonel nistagmusun yavaş fazının hızına ve süresine bakılır. Postrotasyonel nistagmusun yavaş fazının hızı ile sandalyenin sabit hıza ulaştığı zamanki hızı oranlanarak ortalama kazanç hesaplanabilir. Ancak step testinde asıl önemli değer zaman sabitidir. Zaman sabitine postrotasyonel nistagmusun yavaş fazının en hızlı halinden hızının %63'üne indiği zaman aralığına bakılır. Normal değeri 13 saniyenin üzerindedir. Bu sürenin kısalması, periferik vestibüler hastalıklar için duyarlılığı yüksektir. Ancak spesifitesi düşüktür. Lezyon lokalizasyonu hakkında bilgi vermez.

Baş rotasyon testi

Baş rotasyon testi için rotasyon yapabilen sandalyeye gerek yoktur. Hastaya nistagmusun yavaş fazının hızını ölçebilecek hız sensörü olan eng veya veng balığı giydirildikten sonra hastanın başı sağa ve sola hızlıca çevrilir. Rotasyon sandalyesinden daha hızlı baş çevrilebildiği için daha fizyolojik cevaplar elde edilir. Nistagmusun hareketi ile baş rotasyonu arasındaki açısal farkın artması periferik vestibüler lezyonları düşündürmektedir. Vestibülotoksik ilaçların monitorizasyonu ve periferik vestibüler lezyonlardan sonra santral kompanzasyonu değerlendirmek için kullanılabilir⁽¹⁰⁴⁾.

Optokinetik sonrası nistagmus

Optokinetik test eng test bataryasındadır. Optokinetik sonrası test ise rvt bataryası içinde bulunur. Hasta rotasyon sandalyesiyle döndürülürken etrafındaki ışıklı objelere bakması söylenir. Daha sonra ortam karartılarak vizüel fiksasyon kaldırılır.

Visüel fiksasyon kalktıktan sonra oluşan nistagmuslar ölçülür. Optokinetik sonrası nistagmus klinik kullanıma girmemiştir⁽¹⁰⁵⁾.

2.2.3a.10.Vestibüler myojenik potansiyeller (vemp)

Vestibüler uç organların uyarılması, skm ve ekstraoküler kaslarda refleks yanıt oluşmasına neden olur. Vemp testi ile kaslarda oluşan myojenik refleks cevap ölçülebilmektedir. Vemp testi ile vestibüler sistemin bir kısmının objektif olarak değerlendirilmesi mümkündür. Vemp testine; skm üzerinden ölçülüyorsa servikal Vemp (svemp), ekstraoküler kaslar üzerinden ölçülüyorsa oküler vemp (ovemp) denilmektedir.

Servikal vemp (svemp)

Svemp son zamanlarda yaygın kullanılmaya başlanan noninvaziv elektrofizyolojik ölçümlerden biridir. Vestibüler sistem muayenesinde yardımcı test olarak kullanılmaktadır. Yüksek düzeyde ses verildikten sonra oluşan sakkülokolik refleksin, skm üzerinde ölçülen kısa latanslı elektromyografik cevabıdır⁽¹⁰⁶⁾. Colebatch ve Halmagy, kulağa verilen Şiddetli ses uyarısının skm kasında hareket oluşturduğunu ve bunun gözle görülebileceğini öne sürmüşlerdir⁽¹⁰⁷⁾. Ses enerjisi sakkül içindeki endolenfi titreterek aksiyon potansiyeli oluşturur. Bu aksiyon potansiyeli sırasıyla inferior vestibüler sinir, lateral vestibüler çekirdek medyal vestibulospinal yol ve son olarak skm de sonlanan svemp arkı dediğimiz refleks arkını oluturur. Aynı zamanda kulak ses ile uyarıldıktan sonra aynı taraf Skm kasında yaklaşık 13 msn de ilk pozitif dalga, 23. Msn de ise ilk negatif dalga ortaya çıkar. Bu dalgalara p13ve n23 dalgası denilmektedir. Bazı çalışmalarda ise bu elektromyografik dalganın otolit organ ve özellikle sakkül kaynaklı olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰⁸⁾.

Klinik Kullanımı

Superior semisirküler kanal dehisansı sendromunda (sskd) iç kulak kaynaklı iletim tipi işitme kaybı mevcuttur. Normalde iletim tipi işitme kaybı olan hastalarda svemp cevabı elde edilemezken sskd olan hastalarda svemp dalgaları elde edilir. Dehisanstı kaynaklanan üçüncü pencere sayesinde endolenfin hareketini engelleyen direnç azalır. Bundan dolayı sesin mekanik etkisiyle endolenfin titreşimi sağlıklı kulağa göre artmıştır. Sskd'da svemp dalga amplitüdüleri sağlıklı olan kulağa göre daha

yüksektir. Svemp eşikleri ise azalmıştır ^(109, 110). Svemp testi otoskleroz ve sskd sendromu ayırıcı tanısında kullanılabilir. Vestibüler nörinit hastalarının %25'inde amplitüd değerleri düşer dalga latansları uzar, eşik değerleri ise yükselir ⁽¹¹¹⁾. Sakkülü ilgilendiren lezyonlarda da aynı bulgular gözlenir. Ayırıcı tanısı vestibüler nörinitte svemp cevapları düzelirken sakkül lezyonlarında düzelme gözlenmez ⁽¹¹²⁾. Akustik nörinomlu hastalarda spesifik olmayan svemp dalgalarının eşiklerinde yükselme, latanslarında uzama amplitudlarında düşme gibi bulgular gözlenebilir. Meniere hastalarında etkilenen tarafta sakkül kollapsına bağlı olarak svemp cevapları alınamaz ya da svemp eşikleri yüksektir ⁽¹¹³⁾. svemp testi intratimpanik gentamisin sonrası ototoksitenin monitorizasyonu için kullanılabilir. Kalan vestibüler fonksiyon hakkında bize bilgi verir ⁽¹¹⁴⁾.

Oküler vemp (ovemp)

Yapılan elektroensefalografi (eeg) kayıtlarında, göz hareketlerinden hemen önce kısa latanslı elektriksel aktivitelerin olduğu gözlenmiştir. İlk zamanlarda bu elektriksel aktivitelerin kornea-retina arasındaki elektriksel farktan kaynaklandığı düşünülmüş ve presakkadik potansiyeller olarak adlandırılmıştır ^(109, 115, 116). Potansiyellerin ekstraoküler kasların etrafında yoğunlaşması ve lateral rektus kas felci olan hastalarda gözlenmemesi, bu potansiyellerin kornea-retina arasındaki elektriksel farktan ziyade vestibüloküler refleks sonrası oluşan myojenik potansiyeller olduğunu düşündürmüştür ^(117, 118). Ovemp'te elde edilen yanıtların süperior vestibüler sinir aracılığıyla kontralateral utrikuldan kaynaklandığı düşünülmektedir ⁽¹¹⁹⁾. Ovemp yanıtları en iyi inferior oblik kastan elde edilmektedir. Aktif elektrotlar hastanın infraorbital bölgesine yapıştırılır ve hastanın yaklaşık 30-40 derece yukarı bakması istenir. Göz hareketleri test cevaplarını bozmaktadır ^(120, 121). Gözün hareketsiz kalması, hastanın sabit bir nesneye bakırılması ile sağlanabilir. Uyarı verildikten sonra birkaç adet negatif ve pozitif dalga elde edilir. Ovemp testinde kas aktivitesinin en erken belirtisi, uyarıdan yaklaşık 10 msn sonra olan negatif dalgadır ve n1 (n10) dalgası olarak adlandırılmaktadır. N1 dalgasının latans ve amplitüd değerleri klinik kullanım da önemlidir. Diğer ekstraoküler kasların da ovemp cevaplarına etkisi mevcuttur.

2.2.3a.11.Baş İtme Testi (Head Impulse/Head Thrust Test) -vHIT

Vestibüler sistemi denge mekanizması vestibülooküler yol (VOR) üzerinden değerlendirmek mümkündür. Bu bağlamda kullanılan testlerden biri de baş itme testidir (Head Impulse Test, HIT). Halmagyi ve Curthoys tarafından 1988 yılında tariflenen baş itme testi, hızlı, pasif baş hareketleri kullanılarak VOR'un değerlendirildiği, kolay uygulanabilen bir testtir⁽¹²⁷⁾. Horizontal (lateral) HIT, akut periferik vestibülopati ile merkezi sinir sistemi kaynaklı bozuklukların ayırıcı tanısının yapılmasında kullanılacak pratik bir yöntem olarak bilinmektedir. Pozitif bir HIT (anormal VOR cevabı), akut periferik vestibülopati lehine yorumlanır. Normal şartlarda, uzaktaki bir hedefe bakılırken baş pasif olarak aniden bir tarafa doğru itilirse, gözler hedefe bakmaya devam eder. Bu durum, gözlerin baş hareketine ters yönde ve neredeyse baş hareketi ile aynı hızda hareket etmesi sonucu gerçekleşir. Gözlerdeki bu telafi edici yavaş-faz hareketi, her iki taraftaki lateral (horizontal) semisirküler kanalların uyarılması ve disinaptik VOR sisteminin devreye girmesi ile sağlanır. Bu sistem, baş-itme testinin temelini oluşturur. VOR kazancı 1'den küçükse, hızlı baş çevirme hareketi, bakışın hedeften kaymasına neden olacak ve hedefi tekrar yakalamak için baş hareketine ters yönde düzeltici sakkad hareketi görülecektir. Sakkadik hareketler, baş hareketi durduktan sonra ortaya çıkıyorsa uygulayıcı tarafından çıplak gözle fark edilebilir. Overt(açık) sakkad olarak isimlendirilen bu sakkadlar tek taraflı kanal parezisinin klinik bulgusu olarak kullanılabilir. Öte yandan, yakalama sakkadları baş halen hareket halinde iken ortaya çıkıyorsa, deneyimli bir uygulayıcı tarafından bile fark edilemeyebilir. Covert (gizli, örtülü) sakkad olarak isimlendirilen bu sakkadlar, yalancı negatif sonuçlara neden olur ve çıplak gözle yapılan HIT'in ilk zayıf yönünü oluştururlar. Covert sakkadlar, bunları takip eden overt sakkadların amplitüdünü düşürebilir. HIT'in ikinci olumsuz yönü, baş itme hareketlerinin, bir başka ifadeyle uyarıların ölçülebilir olmamasıdır. HIT'in üçüncü olumsuz yönü ise göz hareketlerinin bir başka ifadeyle cevapların kayıt edilememesi ve kantitatif olarak değerlendirilememesidir.

Klinikte çıplak gözle yapılan HIT testlerinde kantitatif bir veri analizi yapılamamakta, sadece VOR bozukluğunun dolaylı bir belirtisi olan düzeltici sakkadlar saptanabilmekte, deneyimli ellerde dahi testin duyarlılığı düşük olmaktadır. Nitekim, yatakbaşında çıplak gözle yapılan HIT'in, ayırıcı tanıda mutlak başarılı olmadığı

gösterilmiştir. Newman-Toker ve ark. , inme geçirdiği gösterilmiş hastaların %9'unda HIT'in pozitif olduğunu belirtmiş; HIT'in çok yararlı bir yatakbaşı test olduğunu, ancak tek başına santral/periferik ayrımı yapmak için yeterli olmadığını, vurgulamıştır⁽¹²⁸⁾. Bilimsel açıdan geçerli ve kabul edilebilir sayısal ölçümler yapabilmek amacıyla, yatay ve dikey düzlemdeki göz hareketlerini ölçmek için elektrookülografi (EOG), scleral search coil, ve fotoelektrik teknikler gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Yüzey elektrotları kullanılarak yapılan EOG'nin olumsuz tarafı, 2°'den daha küçük hareketleri tespit edememesidir. EOG ölçümleri ayrıca diğer elektrofizyolojik artefaktlardan ve etraftaki elektromanyetik kaynaklardan olumsuz etkilenmektedir. Sinyal kaymaları, gözün kesin pozisyonunun belirlenmesini güçleştirmekte, vertikal göz konumları ise net ölçülemeyebilmektedir. Fotoelektrik teknikler EOG'a göre daha yüksek derecede hassas ölçümler yapabilmektedir (0. 25 derece hassasiyete kadar). Ancak bu tekniklerde sıklıkla sadece yatay düzlemdeki göz hareketi bileşeni ölçülebilmektedir. Topikal anestezi altında scleraya yerleştirilen elektrotlar kullanılan ve halen altın standart olarak kabul edilen scleral search coil yöntemi ile bu göz hareketleri oldukça hassas şekilde kayıt edilebilmektedir. Ancak, daha çok akademik amaçlarla kullanılan bu yöntem, uygulama güçlüğü nedeniyle rutin klinik kullanım için uygun değildir. Görüntü yakalama ve işleme teknolojisinin gelişmesi ile küçük boyutlu, yüksek çözünürlüklü görüntüler kaydedebilen; hızlı veri aktarımı yapabilen arabirimlerle bu görüntüleri bilgisayara aktarabilen kameralar ortaya çıkmış ve okülometrik ölçümler için kullanılmaya başlanmıştır. Bu sistemler göz hareketlerini serbest şekilde ve yüksek hassasiyetle (0. 1-0. 5 derece) ölçülebilmekte, gözlerin kesin konumu hakkında bilgi verebilmekte ve kolay uygulanabilmektedir. Aynı sistemlerin, HIT sırasındaki göz hareketlerini belirlemek için kullanılması video baş itme testi (video Head Impulse Test, vHIT) olarak tanımlanan yöntemin gelişmesini; kolay uygulanabilen, zaman ve maliyet açısından kazanç sağlayan, yüksek doğrulukta ölçümler yapılmasını sağlamıştır. vHIT ölçümleri, göz hareketlerinin küçük, hafif, yüksek hızlı bir dijital kamera ile kayıt edilmesi temeline dayanmaktadır. Geçtiğimiz yıllarda geliştirilen ve kullanımı giderek yaygınlaşan vHIT, HIT ölçümlerinin sayısal sonuçlarla ifade edilebilmesini sağlamıştır⁽¹²⁹⁻¹³³⁾. Taşınabilir bir dizüstü bilgisayara bağlı sistemler sayesinde sadece donanımın bulunduğu klinikte değil, yatak başında ve acil servis gibi yerlerde değerlendirme yapılabilmesi mümkün hale gelmiştir. vHIT'in kullanımının

yaygınlaşması ile HIT'in yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlarının azalması ve ayırıcı tanıda daha güvenilir şekilde kullanılması beklenebilir. Nitekim, Perez ve ark. , çeşitli vestibüler hastalıkları bulunan 179 hastada, yatak başında uygulanan ve çıplak gözle yapılan HIT ile vHIT'i karşılaştırmış, testlerin %32, 1'inde her iki test arasında farklı bulgular saptandığını, yatak başı HIT duyarlılığının vHIT'e göre daha düşük olduğunu belirtmiştir ⁽¹³⁴⁾. Ayrıca vHIT HIT e göre bir diğer üstünlüğü belki de en önemlisi patolojinin lokalizasyonu hakkında bilgi veriyor olmasıdır. Öyle ki HIT, patolojinin periferik mi santral olup olmadığı hakkında bilgi verirken vHIT, patolojinin hangi semisirküler kanal dolayısıyla hangi vestibüler sinirde olduğu konusunda bilgi verir. Örneğin; anterior ve lateral kanal tutulumu süperior vestibüler sinir nöriti düşündürülebilirken posterior kanal tutulumu inferior vestibüler sinir nöritini düşündürülebilir ⁽¹³⁵⁾. Ayrıca metod süperior kanal fonksiyonunu değerlendirerek süperior kanal dehisansı teşhisine yardım eder ⁽¹³⁶⁾.

VOR kazancı, göz hareketi hızının baş hareketi hızına oranı şeklinde ifade edilebilir. VOR bütünlüğünün ve simetrisinin değerlendirilmesinde anlık kazançlar ve ortalama kazançlar gibi farklı kazanç değerleri kullanılabilir. Anlık kazanç, hareket başladıktan sonraki belirli bir anda göz hareketi hızının baş hareketi hızına oranıdır. Bu yöntem, geçerliliği retinal search coil kayıtları için gösterilmiş bir algoritmaya dayandırılmıştır. Ortalama VOR kazançları ise, baş hareketi hızına karşılık göz hareketi hızının belirtildiği grafiklerde eğri altında kalan alan hesaplanarak belirlenebilir. Göz hızının baş hızına eşit olduğu ideal şartlarda, regresyon eğrisinin eğim değeri 1, 0'dır. Göz hızı ile baş hızı arasında uyumsuzluk varsa, bu değer değişecektir. Örneğin, göz hızı baş hareket hızından geri kalıyor ve gözler baş hareketini yeterince iyi takip edemiyorsa, VOR kazancı (regresyon eğrisi değeri) <1, 0 olacaktır.

Lateral semisirküler kanallar için VOR kazancının sağlıklı bireylerde 0. 7'nin üstünde olması beklenmekte, bu değer altındaki kazançlar anormal kabul edilmektedir ^(137, 138). 12 sağlıklı birey üzerinde yapılan çalışmada search coil yöntemi ile ortalama kazancın 0. 81±0. 068 SD olduğu, vHIT ile de normal insanlarda horizontal VOR hız kazancının 0. 68 ve üzerinde olması gerektiği bildirilmiştir ^(14, 132). vHIT'in geliştirilmesini sağlamış olan ekibin yaptığı bu çalışmalarda vHIT ölçümleri 90 cm uzaklıktaki hedeflere bakarken yapılmış, lateral kanal cevapları ölçülmüş ve

vertikal kanallar değerlendirilmemiş, ortalama kazanç hesaplanırken en tepe baş ivmesinin olduğu 40 msn'lik penceredeki hızlar değerlendirmeye alınmıştır. Hirvonen ve ark. , elle yapılan baş itme testlerinde uygulayıcılar arası farklılıklar olduğunu, aynı uygulayıcıda dahi tekrarlanan hareketlerde baş hızlarının değişebileceğini belirtmiş, HIT testi sırasında baş hareketlerini ve uyarımları standardize etmek amacıyla motorlu bir baş itici tasarlamıştır ⁽¹³⁹⁾ . Bu baş iticiyi kullanarak 22 gönüllü ile yaptıkları çalışmada, iki farklı uzaklıktaki (140 cm ve 15 cm) hedeflere bakılırken hVOR cevaplarını elektrookülografi ile ölçmüş, yakındaki hedef için ortalama kazancı 1. 26±0. 10, uzaktaki hedef için ortalama kazancı ise 1. 08±0. 10 olarak belirlemişlerdir (33). Aynı çalışmada, iki taraf arasındaki hVOR ortalama kazanç asimetrisi %3. 7±%2. 8;ortalama hVOR latansı ise 3. 4 ± 6. 3 msn olarak belirlenmiştir. Aynı yazarlar, vestibüler schwannomu olan 38 hastada ise ortalama kazancı 0. 83±0. 08 olarak ölçmüşlerdir ⁽¹⁴⁰⁾ .

Vertikal kanallar için normal kazanç değerleri ise net değildir, ancak 1'in altında olması beklenir. Çoğunlukla lateral (horizontal) semisirküler kanalların değerlendirilmesi için kullanılan vHIT, çok yakın zamanda vertikal semisirküler kanalların değerlendirilmesi için de kullanılmaya başlanmıştır ^(141, 142) . MacDougall ve ark. , vertikal semisirküler kanalların olduğu düzlemde (sağ anterior-sol posterior semisirküler kanal düzlemi [RALP] - ile sol anterior sağ posterior semisirküler kanal düzlemi [LARP]) yapılan baş itme hareketlerine cevaben gelişen VOR'un ölçülebileceğini göstermiş; search coil kayıtları ile vHIT kayıtlarının vertikal semisirküler kanallar için de benzer olduğunu bildirmişlerdir. Bu yazarların, değişik nedenlerle unilateral veya bilateral vestibüler kaybı bulunan 12 hastada ve 7 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada, vHIT ile search coil kayıtlarının vertikal kanallar için 1'e yakın bir korelasyon katsayısı ile birbirine yakın sonuçlar verdikleri ve overt ve covert sakkadları benzer şekilde tespit ettikleri gösterilmiştir. Aynı çalışmada, vertikal kanallar için kazançların bazı durumlarda beklenenden yüksek çıkması, gözlükteki kayma artefaktına ve sakkadların etkisine bağlanmış; kazanç hesabı, tepe baş hareketi hızının 60 msn öncesinden başlayan ve baş hareketi durduğunda sonlanan bir pencere dahilinde, eğri altında kalan alan hesaplanarak yapılmıştır ⁽¹⁴²⁾ .

Bazı ölçümlerde, VOR kazançlarının 1'in üstünde değerler aldığı gözlenmiştir. Aşırı VOR kazancı olarak yorumlanabilecek bu durum birkaç etken nedeniyle ortaya

çıkabilir. Baş itme hareketi sırasında cildin kaymasına bağlı olarak gözlüğün oynaması bu durumun öncelikli sebebidir. Diğer sebepler, bakış hedefinin 70 cm'den daha yakın olması, kalibrasyon hatası, yaşlı hastalarda presbyopia için kullanılan gözlüklerin büyüteç etkisi olarak sayılabilir.

VOR kazançlarını ve ölçümlerin doğruluğunu etkileyen bir diğer husus da, baş itme hareketlerinin yönü ve arada geçen süredir. Hızlı aralıklarla ve belirli bir düzen içinde, örneğin bir sağa bir sola şeklinde yapılan hareketlerde, hasta bir sonraki hareketin ne tarafa doğru olacağını bilerek başını kendisi oynatabilir veya gözlerini baştan önce hareket ettirebilir. Bu durum, bir önceki baş itme hareketine karşılık gelişen göz hareketi ile bir sonraki baş itme hareketine karşılık gelişen göz hareketi arasında etkileşime neden olabilir ve hatalı sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle, ardışık baş hareketleri arasında en az 1 saniye beklenmeli, bekleme süresi de her hareket arasında farklı ve öngörülemez olmalıdır. Örneğin, ilk iki baş itme hareketi arasında 2 saniye geçmiş ise, bir sonraki itme hareketi 3 saniye, bir sonraki itme hareketi 5 saniye, bir sonraki ise 2 saniye gibi rastgele sürelerde beklenerek yapılmalıdır. Baş itme hareketinin yönü de, süre için olduğu gibi, her harekette rastgele olmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Bu çalışmaya 2010-2015 yılları arasında Cerrahpaşa Çocuk Endokrinoloji bölümünde takipli 35 tip 1 DM hastası ile beraber 7-18 yaş arası 19 sağlam çocuk kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerden bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır. Çalışma, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Odyoloji Bölümü'nde yürütülmüştür. Çalışmaya alınma kriterleri olarak, baş dönmesi yakınması veya öyküsü olmaması, son 2 hafta içinde 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 belirlenmiştir. Bu kriterlerin herhangi birine uymayan gönüllüler çalışma dışı bırakılmıştır.

vHIT Tekniği ve Ölçümler

vHIT ölçümleri İCS impulse sistem (GN Otometrics, Denmark) vHIT cihazı ile yapılmıştır. Çalışmada kullanılan sistem, yapılan testler sırasındaki göz hareketlerinin ve ölçüm grafiklerinin eş zamanlı izlenmesine olanak tanıyacak şekilde ve göreceli olarak basit bir kullanıcı arayüzüne sahiptir. Çalışmada kullanılan vHIT gözlüğü, eğimli, lastik bant ile başa oturtulan bir yapıya ve 60 gr ağırlığa sahiptir . Üstün USB kamera gözlüğe bağlı olduğundan gözlüğün ağırlığı ideal ölçüdedir . Ve bu özelliği nedeniyle gözlüğün kaymasıyla ortaya çıkacak yanlış ölçümlerin olasılığı düşmüştür. Gözlük, veri aktarımını sağlayan bir USB 2. 0 kablo ile bilgisayara bağlanmaktadır (Şekil-10).



Şekil 10: İCS impulse sistem (GN Otometrics, Denmark);1)Yüksek hızlı usb kamera:Üstün kamerası sayesinde hızlı göz hareketlerini kaydeder. Hem gizli hem açık sakkadları kaydeder. 2)Üstün sensör:Dokuz eksenli hareket sensörü baş ve göz hareketlerini doğru şekilde karşılaştırarak hassas bir şekilde baş hareketlerini ölçer. Baş çevirme esnasında hızlı bir feedback sağlar. 3)Kayma yok:60 gram ağırlığı sayesinde kayma olmadan, herhangi bir göz hareketini kaçırmadan veri toplanmasını sağlar. 4) Yerleşik kalibrasyon lazerler:Duvar olan her yerde cihazın kalibrasyonu yapılabilir. Ek bir donanıma gerek yoktur.

Gönüllü, düz renkli olan ve üzerine göz hizasında bir hedef yapıştırılmış duvara 1 metre mesafede oturtulmuştur (Şekil-11).



Şekil 11: Gözlük yerleştirilen gönüllü (hasta) ve duvarda önceden belirlenmiş mavi nokta şeklindeki bakış hedefinin görüntüsü.

İlk olarak, gönüllünün başına gözlük yerleştirilmiş; gözlüğün, baş hareketleri sırasındaki olası kaymaları önleyecek kadar sıkı şekilde takılmış olmasına dikkat edilmiştir (Şekil-12).



Şekil 12: Uygun yerleştirme pozisyonunda bir vHIT gözlüğünün görüntüsü.

Daha sonra, gözlük üzerinde bulunan ve hareket edebilen kameranın konumu ayarlanarak göz, ekran üzerinde ortalanmış ve kalibrasyon aşamasına geçilmiştir. Kalibrasyon başlarken, gönüllünün duvarın üstünde olan hedefin üzerine getirmesi ve başını oynatmaması istenmiştir. Gözlük üzerine yerleştirilmiş olan lazer kaynağından gönüllünün baktığı duvarın üzerine yansıyan lazer ışıkları yansıtılmakta ve gönüllüden bu noktaları takip edilmesi istenmektedir. Bunların dışında cihaz kalibrasyonu otomatik yapmaktadır. Kalibrasyon tamamlandıktan sonra baş itme testine geçilmiştir. Her gönüllüde, her vHIT testi öncesinde kalibrasyon işlemi tekrarlanmıştır. Test edilen semisirküler kanala göre, test sırasında gönüllünün başı uygulayıcı tarafından tutularak yaklaşık 15 derece açı ile rastgele sağa, sola öne veya arkaya doğru hızlı bir şekilde itilmiş, bu sırada gönüllünün başını rahat bırakması, boynunu kasmaması ve bakmakta

olduğu noktadan gözünü kaçırmamaya çalışması istenmiştir. Lateral semisirküler kanal ölçümleri sırasında gönüllünün başı 30 derece kadar öne eğilmiş, arkada ayakta bulunan uygulayıcı tarafından uygulayıcının elleri gözlüğe temas etmeyecek şekilde gözlük hattının üzerinden gönülünün başı tutularak sağa ve sola rastgele hızlı baş itme hareketleri uygulanmıştır (Şekil-13).



Şekil 13: Lateral semisirküler kanalların ölçümleri sırasındaki uygulayıcı ve gönüllü (hasta) pozisyonu.

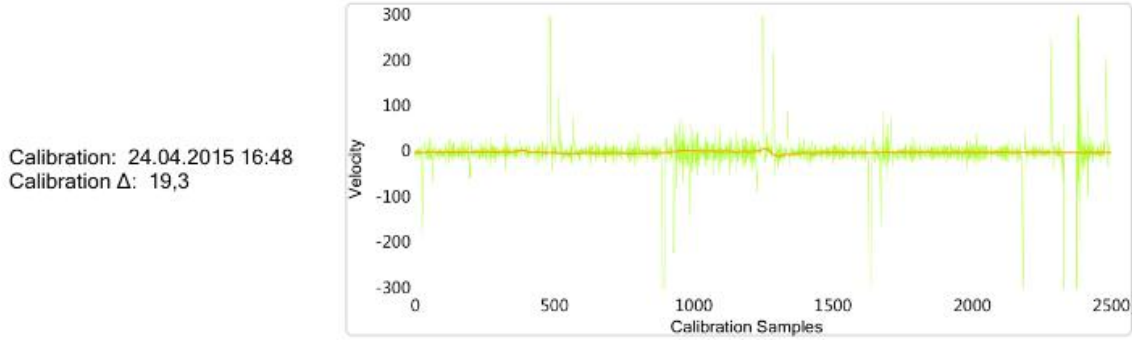
Vertikal kanallar (anterior ve posterior semisirküler kanallar) değerlendirilirken hasta (gönüllü) orta hattaki hedefe bakarken başı vertikal kanal düzlemlerinde itilir. Aynı düzlemde yer aldıkları için sağ anterior (RA) ve sol posterior (LP) semisirküler kanallar (RALP) ile sol anterior(LA) ve sağ posterior (RP) semisirküler kanallar (LARP) birlikte test edilmektedir. Baş itme aksının test edilen kanalın bulunduğu düzleme göre daha iyi ayarlanabilmesi amacıyla, uygulayıcı gönüllünün arkasında ve sağ ya da sol tarafında durmuştur (Şekil-14.).



Şekil 14: Sağ anterior ve sol posterior semisirküler kanalların (RALP) ölçümleri sırasındaki uygulayıcı ve gönüllü (hasta) pozisyonu

Lateral kanallarda olduğu gibi vertikal kanallarda da her kanal için en az 20 baş itme hareketi yapılarak test sonlandırılmıştır. Doğru yönde baş itme hareketinin

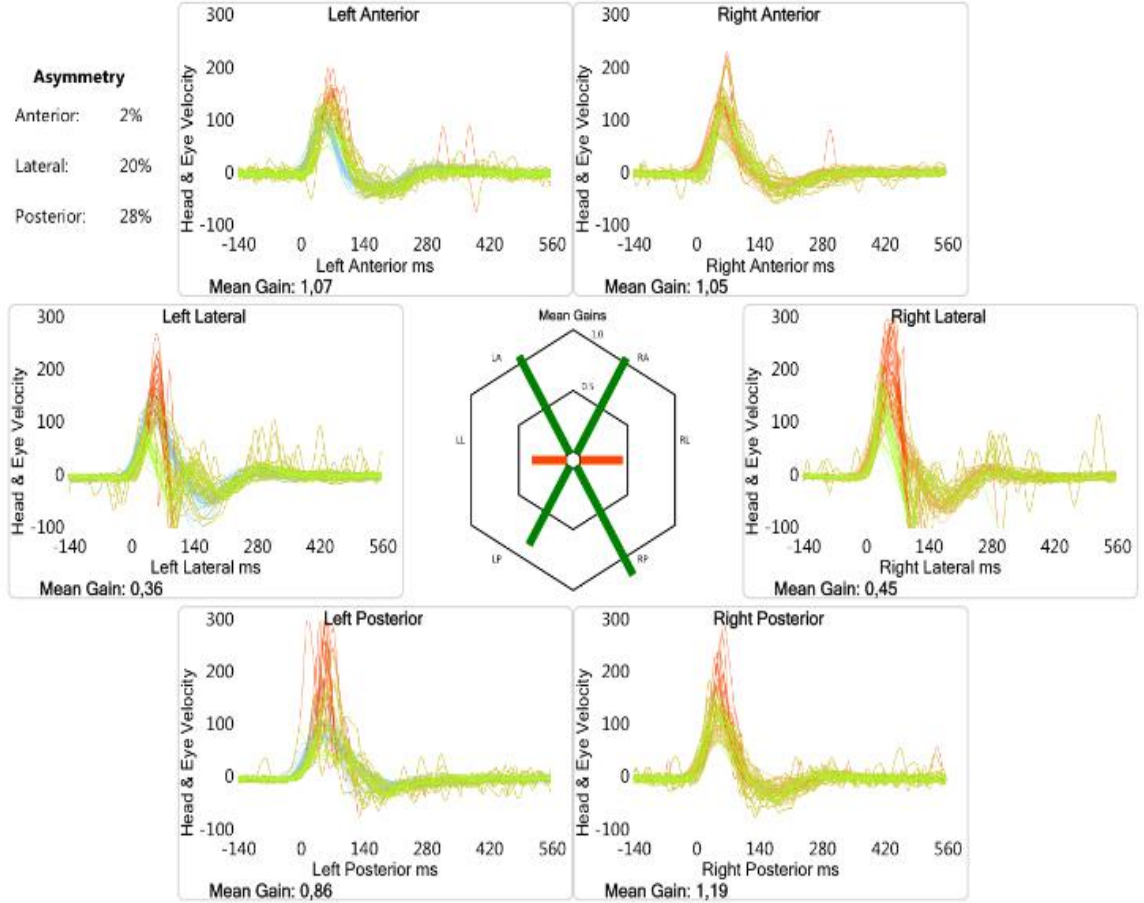
yapıldığını teyit etmek amacıyla, kanalların yerleşim düzlemleri ile yapılan baş hareketinin bu düzlemin içinde yer alıp almadığı bilgisayar ekranından takip edilebilmektedir (Şekil 3. 5).



Şekil 15: Kalibrasyon - Ölçümler sırasında kullanılan bilgisayar ekranının test başlamadan önceki görüntüsü.

Test sırasında yapılan baş itme hareketinin kabul edilebilir sınırlar içinde olup olmadığı cihaz tarafından tespit edilebilmektedir. Kabul edilebilir bir baş hareketi için, baş hızının tepe noktası baş hareketi başladıktan sonraki ilk 150 msn içinde ve 70 °/s'den fazla olmalıdır. Baş ivmesi 1000 °/s²'den büyük olmalıdır. Hareket başlangıcından 50 msn önceki baş hızı 20 °/s'yi aşmamalı; baş hızının hareket sırasındaki yönü değişmemelidir. Baş hareketi başlamadan önce, göz ve baş hızları arasındaki maksimum fark, 20 °/s'yi aşmamalıdır. En yüksek hızdaki baş rotasyon aksının yönü, istenen yönün ±45° içinde olmalıdır. Inter-quartile aralığın 1, 5 katından daha hızlı baş hareketleri de hesaplama dışı bırakılmaktadır. Baş itme hareketinin, baş hızı 20 °/s'yi geçtiği zaman başladığı kabul edilmektedir. Bu gereksinimleri karşılayan baş hareketlerine cevaben gelişen göz hareketi kayıtları, bilgisayar ekranında görülebilmektedir. Baş hareketleri mavi, göz hareketleri yeşil renkli eğrilerle gösterilmektedir. Her yönde en az 20 adet kabul edilebilir baş hareketi yapıldıktan sonra test sonlandırılmıştır. Üstün pupil yakalama yeteneği sayesinde hatasız veri sağlar. Baş itme hareketine cevaben oluşan VOR, vHIT gözlüğünün bağlı olduğu bilgisayar tarafından ölçülerek bir grafik halinde izlenebilmekte ve VOR'a ilişkin sayısal değerler bilgisayar tarafından saptanmaktadır. Her iki tarafta yer alan toplam 6 semisirküler kanalın hepsi test edildikten sonra sonuçların toplu halde izlenebildiği bir rapor çıktısı alınabilmektedir (Şekil-16). Bu raporda, her kanal için baş göz hareket eğrileri, baş itme hareketi süresindeki hız değişimini gösteren bir regresyon eğrisi, kazanç değerleri

(lateral kanallar için 60 msn'deki kazanç ile vertikal kanallar için ortalama regresyon eğrisi kazancı) ve kanal kazançlarının karşılaştırılabileceği bir altıgen şeklinde kazanç grafiği bulunmaktadır. Tüm testler sırasında gerçekleşen göz hareketlerinin video kayıtları da alınabilmektedir.



Şekil 16: 6 semisirküler kanal hakkında hızlı bir şekilde sonuç verir.

vHIT ölçümlerinin doğru yapılabilmesi için yapılacakları özetleyecek olursak; Baş hareketlerine cevaben gelişen göz hareketlerinin doğru ölçülebilmesi bir çok etkene bağlıdır. Öncelikle uygulayıcının, gözlüklerin iyi yerleştiğini kontrol etmesi; hastanın başını nasıl tutacağını ve yüksek ivmeli yüksek hızlı baş hareketlerini nasıl yapacağını bilmesi; baş hareketleri sırasında baş cildinde ve dolayısıyla gözlükte gelişebilecek oynamaları, kaymaları engellemesi gerekmektedir. Test, hastaya anlatılmalı, dikkat etmesi gereken hususlar belirtilmelidir. Baş itme hareketleri sırasında çene hareketini

önlemek ve başa doğrudan kuvvet uygulayabilmek amacıyla çene kapalı ve dişler hafif sıkılı durumda tutulmalıdır. Boyun rahat bırakılmalı, boyun kasları kasılmamalı, başın kontrolü tamamen uygulayıcıya bırakılmalı, istemli olarak oynatılmamalıdır. Kalibrasyon öncesi, pupil görüntü alanının merkezinde konumlandırılmalı, gerekirse kamera açısı düzeltilmeli, LED ışık yansımalarının pupil sahası üzerine düşmemesine dikkat edilmeli, kalibrasyon tamamlandıktan sonra gözlük sıksa dahi yerinden oynatılmamalıdır. Ölçümler sırasında gözler açık ve hedefte tutulmaya çalışılmalı, sık göz kırpma hareketinden kaçınılmalıdır. Gerek HIT, gerekse vHIT ölçümleri sırasındaki baş itme hareketleri, test edilmek istenen kanal düzleminde ve hasta tarafından beklenmedik şekilde yapılmalı, birkaç defa tekrar edilmelidir. Uygulayıcının pozisyonu da ölçümlerin doğruluğu için önemlidir. Ölçülmek istenen kanal düzlemine göre uygulayıcının bulunması gereken pozisyon farklıdır. Lateral kanallar için, uygulayıcı hastanın arkasında bulunmalıdır. Eller gözlük bandının üzerinden hastanın başını kavrar pozisyonda tutulabilir. Vertikal kanallar için, pratikte farklı yöntemler uygulanmaktadır. Bunların ilkinde, hastanın başı 45° sağa veya sola çevrilir ve hastanın orta hattaki hedefe bakması istenir. Uygulayıcı, hastanın başını öne arkaya iterek vertikal kanal cevaplarını ölçmeye çalışır. Bu yöntemin olumsuz tarafları, baş bir tarafa doğru 45° çevrili haldeyken hastanın orta hattaki hedefe bakışta zorlanması, daha kolay yorulabilmesi ve pupilin kamera alanının dışında kalması ile göz hareketlerinin tespit edilememesi olarak sayılabilir. Diğer bir yöntemde ise uygulayıcı, hastanın başı düz pozisyonda ve orta hattaki hedefe bakıyor iken, ölçülmek istenen kanal düzleminde başa itme hareketi uygular. Örneğin, sağ anterior/sol posterior semisirküler kanal ölçülüyorsa uygulayıcı hastanın arka sol yanında durur, bir el sağ frontal bölgede veya mandibulada, diğer el ise sol parietookspital bölgede olacak şekilde baş kavranır ve gözlük hareket ettirilmeden kanalların bulunduğu düzlemde itme hareketi uygulanır. Bu yöntemde hastanın başının bir tarafa çevrilmemesi avantajdır. Bu çalışmada da vertikal kanal ölçümleri ikinci yöntem kullanılarak yapılmıştır. vHIT sırasında yapılan baş itme hareketlerinin arasında geçen sürenin düzensiz ve test edilen açılarından beklenmedik olması önemlidir. Öngörülebilir baş itme hareketlerinin göz hareketlerinin hızını etkileyebileceği ve VOR kazançlarını fizyolojik olmayan değerlere yükseltebileceği (1. 35'e kadar) daha önce bildirilmiştir⁽¹⁴³⁾. Baş itme yönü rastgele olmasına rağmen, bazı gönüllülerde ve bazı

testlerde 1'in üzerinde kazanç değerleri saptanmasının bir nedeni de gönüllülerin, baş itme hareketini öngörmesi ve kendini buna göre hazırlaması olabilir.

İSTATİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler IBM SPSS version 20 for Mac paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, median ve minimum-maksimum değerleri ile; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlendi. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro Wilks testi ile araştırıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi ile değerlendirildi. Gruplar arası cinsiyetler arası fark ki kare testi ile değerlendirildi. İki grup semisirküler kanal VOR gainleri Mann-Whitney U (MWU) testi ile karşılaştırıldı. Diyabet süreleri ve HbA1C seviyeleri kategorize edilerek (Erken diyabet, geç diyabet ve düşük HbA1c ve yüksek HbA1c olarak) semisirüküler kanal VOR gain arasındaki ilişki için Ki Kare test yapıp korelasyon Pearson korelasyon ile değerlendirildi. Ayrıca semisirküler kanal VOR gainler ile vestibüler şikayet ve hipoglisemik ataklar arasındaki ilişki Ki Kare testi ve pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Son olarak semisirküler kanal VOR gainler patolojik ve normal olarak gruplandırılarak VOR gain ile diyabet süre ve HbA1c düzeyleri arasındaki ilişki MWU testi ile değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışma grubuna 34 tip 1 diyabetli çocuk hasta dahil edildi. Bu hastaların 17'si erkek, 17'si kızdı. Sağlam gruba 19 hasta dahil edildi. Bunların 12'si erkek 7'si kızdı. Hastaların hiçbirinde diyabetik nöropati ve retinopati tanısı yoktur. Gruplar cinsiyet açısından Ki Kare testiyle değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi (Tablo-3). Hasta grubunda hastaların 11'inde LA , 10'unda RA, 11'inde LL, 6'sında RL, 4'ünde LP, 2'sinde RP semisirküler kanallarda VOR gainler 0.7'den düşük olarak saptanmıştır (Tablo-2).

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunda patoloji VOR gain dağılımları

	HASTA GRUBU		KONTROL GRUBU	
	<0.7	0.7<	<0.7	0.7<
LA	11	23	1	18
RA	10	24	3	16
LL	11	23	1	18
RL	6	28	1	18
LP	4	30	1	18
RP	2	32	0	19

Grupların vHIT bulguları

vHIT ile yapılan bütün semisirküler kanal kazançları hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda hesaplandı. Bu iki grup öncelikle VOR kazançları açısından Mann-Whitney U (MWU) testi ile karşılaştırıldı. Yapılan değerlendirmelerde tüm semisirküler kanallar için hasta grubunda yer alan kişilerin VOR kazançlarının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü. Ancak LA (left anterior), LP (left posterior) ve RP (right posterior) kanal kazançlarının sağlam gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0.05$) düşmüş olduğu ortaya çıkarıldı (Tablo-3).

Tablo 3: Kontrol grubu ile hasta grubunun VOR kazancı açısından karşılaştırılması; Cinsiyet dağılımları Ki Kare testiyle değerlendirilmiş homojen dağılım olduğu görülmüştür. Hasta ile kontrol gruplar MWU testiyle VOR kazançları açısından karşılaştırılmış özellikle LA, LP ve RP kanalllarında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.005$) düşüş saptanmıştır.

	Grup1 (n=34)	Grup2 (n=19)	P
	Mean +/- Std. Deviation		
Cinsiyet	E: 17, K:17	E:12, K:7	.264**
LA	.7747 +/- .31906	10.342 +/- .22734	.005*
RA	.7847 +/- .31860	.9184 +/- .20900	.061*
LL	.8115 +/- .21493	.8974 +/- .12551	.119*
RL	.9029 +/- .22407	.9179 +/- .18990	.616*
LP	.9374 +/- .24864	10.121 +/- .17778	.037*
RP	.9526 +/- .31637	11.384 +/- .18349	.024*
HbA1c	83.839 +/- 163.015		
TG	100.96 +/- 98.017		
HDL	74.82 +/- 58.077		
LDL	96.89 +/- 30.905		
Diyabet süresi	4.85 +/- 3.663		

*: MWU test **: Ki k-Kare test

Hastalardaki hastalık ile ilişkili verilerin vHIT ile karşılaştırılması

Çalışma grubuna dahil edilen hastaların dosyalarından diyabet süreleri, HbA1c düzeyleri, lipid düzeyleri ile ilgili bilgiler elde edilmiş ve hastalar hipoglisemi atakları ile vestibüler şikayetler açısından sorgulanmıştır. Hastaların semisirküler kanal kazançları patolojik olanlar ($VOR\ gain < 0.7$) 1 olarak patolojik olmayanlar 0 olarak kategorize edilmiş, HbA1c düzeyleri de yüksek olanlar 1 düşük olanlar ise 0 olarak kategorize edilip Ki-Kare test ve Pearson korelasyon testi ile karşılaştırılmıştır. Her iki test ile yapılan değerlendirmede HbA1c düzeyleri ile VOR gain arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (Tablo-4)

Tablo 4: Kategorize edilen semisirküler VOR kazançları ile HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması

	Chi-Square Test	Pearson's R
LA * HbA1c	.215	.216
RA * HbA1c	.48	-.075
LL * HbA1c	.086	.313
RL * HbA1c	.226	.222
LP * HbA1c	.123	.306
RP * HbA1c	.67	.036

Ayrıca kategorize edilen semisirküler kanal VOR kazançları HbA1c düzeyleri ve diyabet süreleri kategorize edilmeden MWU test ile karşılaştırılmıştır. Sadece LP (sol lateral) kanalda patoloji olan hastalarda patoloji olmayanlara göre HbA1c düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo-5).

Tablo 5: Kategorik semisirküler kanal kazançlarının HbA1c düzeyleri ve diyabet süreleri ile karşılaştırılması; LP kanalda HbA1c açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır.

	RP		P
	0	1	
HbA1c	8.3643 +/- 1.61342	8.5667 +/- 2.15948	0.77
Sure	5.2167 +/- 3.69922	2.1250 +/- 2.01556	0.146

	LP		P
	0	1	
HbA1c	8.1889 +/- 1.62275	9.7000 +/- 1.04881	.033
Sure	4.9833 +/- 3.62578	3.8750 +/- 4.36606	.553

	RL		P
	0	1	
HbA1c	8.4000 +/- 1.80439	8.3167 +/- 1.55648	.827
Sure	4.5179 +/- 3.27584	6.4167 +/- 5.20016	.388

	LL		P
	0	1	
HbA1c	8.2600 +/- 1.75601	8.6091 +/- 1.42370	.403
Sure	4.6957 +/- 3.48940	5.1818 +/- 4.16097	.913

	RA		P
	0	1	
HbA1c	8.3045 +/- 1.41134	8.5778 +/- 2.16262	.949
Sure	4.9375 +/- 3.48073	4.6500 +/- 4.26256	.615

	LA		P
	0	1	
HbA1c	8.1091 +/- 1.59848	9.0556 +/- 1.59461	.094
Sure	5.2045 +/- 3.72782	4.2083 +/- 3.60844	.403

Vestibüler şikayetler açısından sorgulanan hastalar Ki-Kare test ve Pearson korelasyon testi ile vHIT sonuçlarıyla karşılaştırmıştır. Yapılan istatistiksel testlerde anlamlı düzeyde bir sonuç elde edilememiştir (Tablo-6).

Tablo 6: Semsirküler kanal kazançlarının vestibüler şikayetler ile karşılaştırılması

	Chi-Square Test	Pearson's R
LA * Vestibüler şikayet	.402	-.119
RA * Vestibüler şikayet	.56	-.054
LL * Vestibüler şikayet	.48	-.087
RL * Vestibüler şikayet	.56	-.075
LP * Vestibüler şikayet	.033	.44
RP * Vestibüler şikayet	.67	.013

Hipoglisemik atak açısından sorgulanan hastaların hipoglisemik atakları ile VOR kazançları karşılaştırılmıştır. Yapılan Ki-Kare test ve Pearson korelasyon testinde sadece LP kanalda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmiştir (Tablo-7).

Tablo 7: Semisirküler kanal kazançlarının hipoglisemik ataklarla karşılaştırılması

	Chi-Square Test	Pearson's R
LA * Hipoglisemikatak	.29	-.164
RA * Hipoglisemikatak	.53	.052
LL * Hipoglisemikatak	.37	-.103
RL * Hipoglisemikatak	.48	-.103
LP * Hipoglisemikatak	.048	.4
RP * Hipoglisemikatak	.71	-.012

Hastanın hastalığına ait parametrelerinin kendi aralarında karşılaştırılması

Hastaların vestibüler şikayet, hipoglisemik atak, HbA1c düzeyleri ve diyabet süreleri aralarındaki ilişki Ki-Kare test ve Pearson Korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Sadece vestibüler şikayetleri ile hipoglisemik ataklar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek anlamlılık saptanmıştır. Bunların dışında istatistiksel bir anlamlılık saptanamamıştır (Tablo-8).

Tablo 8: Hasta parametrelerinin kendi aralarında karşılaştırılması

	Chi-Square Test	Pearson's R
Vestsikayet * Hipoglisemiatak	. 000	. 925
Vestsikayet * Diyabetsure	. 49	-. 074
Vestsikayet * HbA1c	. 313	. 166
Diyabetsure * HbA1c	. 41	. 107
Hipoglisemiatak * HbA1c	. 51	. 071

Hastaların odyolojik değerlendirme sonuçları

Hastalara Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Odyoloji Bölümünde odyogram,OAE ve timpanometri testleri yapılmış.Her iki grupta herhangi bir patolojik bulgu saptanmamıştır.

5.TARTIŞMA

Vertigo, bulantı/kusma ve denge bozukluğu ile başvuran hastaların çoğunda neden periferiktir (BPPV, vestibüler nörit, labirentit, endolenfatik hidrops gibi). Vertigo etyolojisinde metabolik hastalıklar periferik ve santral patolojilerden sonra yer almaktadır. Ancak, hayatı tehdit edici bazı beyin sapı veya serebellum kaynaklı inmeler, periferik vestibüler hastalıkları taklit edebilir. Vertigo şikayeti olan hastalar değerlendirilirken öncelikle etyolojinin santral veya periferik vestibüler hastalık mı olduğu araştırılır. Metabolik hastalıklar içerisinde yaygın görülen DM'li hastalarda vestibüler değerlendirme sırasında kan glukoz ve lipid değerleri normale etyolojide metabolik hastalık göz önünde bulundurulmaz. Ancak DM kronik bir hastalıktır. Hücre, vasküler ve nöral yapılarda tahribat oluşturabilir^(122, 143, 144). Bununla birlikte bu alandaki çalışmalar çok sınırlıdır. Diyabetin vücutta çok sayıda organı etkilediği ve diyabetik hastaların vestibüler problemleri olduğu bilinmesine rağmen vestibüler sistemin en çok hangi parçasının etkilendiği bilinmemektedir. Ayrıca vakaların çoğu elektronistagmografi (ENG) ile değerlendirilmektedir. ENG sadece semisiküler kanallar ve vestibüler sinirin değerlendirilmesini sağlar. VEMP ile de otolit organları özellikle sakkül ve inferior vestibüler sinir değerlendirilir. Ancak her iki test de zor uygulanan ve hasta kooperasyonu gerektiren testlerdir.

Çocuklarda vestibüler disfonksiyon tanısı zor olabilir. Çocuklar için semptomları açıklamak zordur ve bu semptomlar (dizziness, dengesizlik, kaba motor gecikmesi) çeşitlilik gösterir^(145, 146). Sonuç olarak çocuklarda her ne kadar bazı vestibüler testleri yapmak zor olsa da bu semptomlara sahip çocukları değerlendirmek için vestibüler testler önemlidir.

Vestibüler sistemi denge mekanizması vestibülooküler yol (VOR) üzerinden değerlendirmek mümkündür. Bu bağlamda kullanılan testlerden biri de baş itme testi (Head Impulse Test, HIT). Horizontal (lateral) HIT, akut periferik vestibülopati ile merkezi sinir sistemi kaynaklı bozuklukların ayırıcı tanısının yapılmasında kullanılabilir pratik bir yöntem olarak bilinmektedir. Pozitif bir HIT (anormal VOR cevabı), akut periferik vestibülopati lehine yorumlanır. Baş itme testi sırasında videonistagmografi kullanılarak daha doğru sonuçlar alınabilir^(147, 148). Yüksek çözünürlüklü ve hızlı kayıtların alınabilmesi, çıplak gözle görülemeyen veya tespit

edilemeyen sakkadların tespit edilmesini sağlamakta, VOR kazançları bilgisayar yardımı ile rakamsal olarak hesaplanabilmektedir. Bu şekilde yapılan teste, görüntüler bir video kamera ile alındığı için video Head Impulse Test (vHIT) adı verilmiştir.

vHIT'in özellikle çocuklarda bazı potansiyel yararları mevcuttur. vHIT vertikal kanal dahil 6 semisirküler kanalın değerlendirilmesini sağlayan ilk testtir. Test objektif olup kullanılan ekipman kompakttır. vHIT teorik olarak diğer semisirküler kanal testlerine göre daha az anksiyeteye yol açmaktadır. Kalorik teste kıyasla vertigoyu provoke etmemektedir ve rotasyon sandalyesine göre karanlıkta çalışmaya ihtiyaç duyulmamaktadır. Bu yararlarına rağmen vHIT in çocuklardaki yararları literatürde ortaya konmamıştır. Hamilton ve ark. yaptıkları çalışmayla vHIT in pediatrik popülasyonda semisirküler kanal değerlendirilmesinde yararlı ve efektif olduğunu bildirmişlerdir. Biz de bu çalışmada pediatrik popülasyonun vestibüler sistem değerlendirilmesinde vHIT kullandık ve 7 yaş üstü çocuklarda yüksek düzeyde uyumluluk gözlemledik. Sadece 1 hastada kirpikler yüzünden testte zorluklar yaşanmıştır. Bu nedenle vestibüler semptomu olan pediatrik hastaların değerlendirilmesinde vHIT'in güvenli ve doğru bir şekilde kullanılabileceğini düşünüyoruz.

vHIT in pediatrik popülasyonda kalorik test ve rotasyon sandalyesine göre avantajlar sunmaktadır. Bunlardan birisi semisirküler kanal fonksiyonlarının değerlendirilmesinde geçerli altın standart test olmasıdır⁽⁷⁸⁾.

Kalorik test genellikle bilateral vestibüler kaybı ortaya koymada yetersizdir. Daha çok iki kulak arasındaki asimetriyi ortaya koyar. Rotasyon sandalyesi ise bilateral vestibüler kaybı ortaya koyabilir fakat çoğunlukla tek taraflı vestibüler kaybın doğru tanısını koymada yetersizdir. vHIT kanal spesifik bir test olduğu için hem unilateral hem de bilateral vestibüler bozukluk teşhisi koyabilir. Kalorik test vertigo ve bulantıya sebep olması sebebiyle çocuklar için zor olabilir ve uyumsuzluk yaratabilir. Rotasyon sandalyesi de dönmeden ve karanlık, küçük, kapalı yerlerden korkan çocuklar için uygun olmayabilir. vHIT ise tam aksine vertigo ve kusmayı tetiklemeyip açık, aydınlık bir odada yapılır. Bu özellikleri bu testi "çocuk dostu" yapar. vHIT için gerekli olan ekipman küçük, hafif ve taşınabilir. Laptopa bağlı kameralı bir gözlükten oluşur ki bu sayede herhangi bir klinik odasında kullanılabilir. vHIT ayrıca rotasyon sandalyesi

ve kalorik teste göre daha yüksek baş rotasyon frekanslarını değerlendirir. Dolayısıyla aktif çocukların doğal baş hareketlerini yakalayabilir⁽¹⁴⁹⁾.

vHIT in pediatrik grupta bazı zorlukları da vardır. Kötü gözlük uyumu kaymaya neden olabilir ve yanlış test sonuçlarına neden olabilir. Hamilton ve arkadaşları 3 yaşına kadar olan çocukları bile test edebilmişlerdir fakat 3 yaştan küçük çocukları gözlük uyumunu güvenli bir şekilde sağlayamamışlardır. Küçük çocuklar için daha küçük gözlüklerin kullanıma girmesiyle bu sorun ortadan kalkabilir. Hamilton ve arkadaşları yaptıkları çalışmada çocuklar zorlanmadan vHIT testini tamamlamışlardır. Aşırı göz kırpmalar test açısından zorluk çıkarabilir. Fakat ICS Impulse yazılımı manuel olarak göz kırpmaları silmeye olanak verir ve bu sayede daha doğru sonuçlar elde edilmiş olur⁽¹⁴⁹⁾.

Literatürde, vHIT'in klinik etkinliği, ölçüm tekniği ve hataların olası sebepleri üzerine yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. Kremmyda ve ark., serebellar ataksisi olan 16 hastada lateral kanal vHIT ve kalorik test cevaplarını ölçmüş, hastaların yarısında normal kalorik cevap ve hafif azalmış VOR kazancı (ortalama±SD, 0.73±0.15) olduğunu, azalmış kalorik cevap bulunan diğer yarısında ise VOR kazançlarının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir⁽¹⁵⁰⁾.

Bartl ve ark., scleral search coil yöntemi ile vHIT cevaplarını karşılaştırmış, vHIT'in hem yatak başı ölçümlerde hem de akademik çalışmalarda kullanılabileceğini belirtmiş; horizontal kanallarda yüksek kazanç görülmesini saç bandının gevşekliğine veya gözlüğün kaymasına bağlamış ve bu sorunun geliştirilen bilgisayar modeli ile düzeltilebileceğini bildirmiştir⁽¹⁵¹⁾.

Weber ve ark., tek taraflı vestibüler deafferantasyon uygulanmış 15 hasta ile vestibüler nöritli 13 hastada search coil yöntemi ile lateral kanallar için HIT yapmış; baş itme hareketinin ivmesi arttıkça (750-6000 °/s²) lezyon tarafındaki kazançların düştüğünü (0,59'dan 0,29'a), overt sakkadların daha iyi saptanabildiğini, covert sakkadların daha sık ortaya çıktığını ve neticede VOR'daki kayıpların daha iyi tespit edilebildiğini göstermişlerdir⁽¹³³⁾. Leveque ve ark., tedaviye dirençli Meniere Hastalığı nedeniyle vestibüler nörektomi uygulanmış 24 hastada, cerrahiden ortalama 1 yıl sonra vestibüler fonksiyonları değerlendirmiş; bu hastaların 23'ünde cerrahi yapılan tarafta tüm

kanallarda vHIT ile yanıt alınmazken 1 hastada posterior ve anterior semisirküler kanallarda normal VOR kazancı görüldüğünü bildirmiştir ⁽¹⁵²⁾.

MacDougall ve ark., vHIT'in periferik vestibülopatideki tanısal değerini ölçtükleri çalışmada 8 sağlıklı gönüllü, 6 vestibüler nörit hastası, 1 tek taraflı intratimpanik gentamisin uygulanmış hasta ve 1 bilateral gentamisin vestibülotoksitesisi olan hastayı değerlendirmişlerdir. Tüm deneklerin eş zamanlı search coil ve vHIT kayıtlarının alındığı bu çalışmada, 60 g ağırlığında gözlük kullanılmış, vHIT'in duyarlılığı ve özgüllüğünün search coil yöntemindekine benzer olduğu bildirilmiştir ⁽¹⁵⁾.

Ramaioli ve ark., parenteral remifentanil (opioid) verilerek vestibüler fonksiyonları geçici olarak bozulan sağlıklı bireylerde, ilaç öncesi lateral kanal ortalama kazançlarının 0.87 ± 0.08 , ilaç etkisi ile deneklerin çoğunda düştüğünü göstermişlerdir ⁽¹³⁷⁾.

Bartolomeo ve ark., 29 vestibüler nöritli hastada vHIT'in tanısal değerini kalorik testle karşılaştırmış; %40'ın altında kalorik zayıflığı olan hastalarda vHIT'in normal sonuç verdiğini ve özgüllüğünün %100 olduğunu, %62, 5 üstünde kalorik zayıflığı olan hastalarda vHIT'in anormal olduğunu, %40-62, 5 arasında kalorik zayıflık tespit edilen hastalarda ise vHIT özgüllüğünün %86-100, duyarlılığının ise %87-100 olduğunu bildirmişlerdir ⁽¹⁵⁰⁾. Kalorik testle ortaya konmuş unilateral veya bilateral vestibüler hipofonksiyonu göstermede, baş itme testinin özgüllüğünün (specifity) iyi ($> \%82$), duyarlılığının (sensitivity) ise değişken olduğu (%45-84) gösterilmiştir ^(153, 154). Kalorik test ile baş itme testi arasındaki bu fark, her iki testte kullanılan uyarıların farklı olmasına, özellikle de uyarı frekansının farklı olmasına bağlanabilir. Literatürde genel olarak, baş itme testinin duyarlılığının periferik vestibüler sistemdeki hasar derecesi arttıkça özellikle de kalorik zayıflığın %40'ın üzerinde olması durumunda arttığı belirtilmiştir. Mahringer ve ark., kalorik test, HIT ve vHIT'i karşılaştırmış ve kalorik testte %25'ten daha fazla unilateral zayıflık tespit edilen hastaların %41'inde patolojik vHIT cevabı olduğunu; akut vestibüler semptomları olan hastaların %63'ünde, semptomları 5 günden daha uzun süren ve akut olmayan hastaların ise %33'ünde patolojik vHIT cevapları saptamışlardır ⁽¹⁵⁵⁾. Bu yazarlar, vHIT'in duyarlılığının hastalığın derecesine, kalorik testteki unilateral zayıflığın derecesine ve testin kendisine bağlı olduğunu belirtmişlerdir ⁽¹⁵⁵⁾. Blödown ve

ark., vestibüler nörit, vestibüler schwannoma, Meniere Hastalığı ve bilateral vestibülopati tanıları almış hastalar ve kontrol grubunda horizontal VOR'u (hVOR) değerlendirmiş; hastaların %79.1'inde anormal vHIT bulguları saptamış, normal grupta hVOR kazancı 0.96 ± 0.08 ; hasta grubunda hVOR kazancı ise 0.44 ± 0.20 olarak hesaplanmıştır ⁽¹⁵⁶⁾. Aynı çalışmada, vestibüler nörit hastalarının %94.2'sinde, vestibüler schwannom hastalarının %61.3'ünde, Meniere hastalarının %54.5'inde ve bilateral vestibülopati hastalarının %91.7'sinde vHIT bulgularının anormal olduğu bildirilmiştir ⁽¹⁵⁶⁾. Walther ve ark., rekürren ataklar nedeniyle intratimpanik gentamisin yapılan bir Meniere hastasında hVOR kazancının 4 hafta içinde giderek düştüğünü, overt (açık) ve covert (gizli) düzeltici sakkadların ortaya çıktığını göstermiş; vHIT'in intratimpanik gentamisin tedavisine cevabı göstermede objektif olarak kullanılabilir araçlardan biri olduğunu belirtmiştir ⁽¹⁵⁷⁾. Walther ve Blödown, akut vestibüler nörit hastalarında havayolu iletimi ile ses uyarını vererek oküler ve servikal vestibüler uyarılmış myojenik potansiyelleri (oVEMP ve cVEMP) ölçmüş, sonuçları aynı hastalarda yapılan vHIT ölçümleri ile birleştirmiş ve vHIT'in vestibüler nöritin kaynaklandığı yer hakkında ek bilgi verdiğini belirtmiştir ⁽¹⁵⁸⁾.

Göz hareketlerinin doğru bir şekilde kayıt edilebilmesi ve yüksek ivmeli baş itme hareketleri sırasında gözlükteki kaymaya bağlı olarak artefaktların oluşmaması için gözlüğün sıkı bir şekilde başa oturması şarttır. Gözlükteki kaymalar hem baş rotasyon hareketinin hem de gözlerdeki rotasyon hareketinin yanlış ölçülmesine yol açar ⁽¹³³⁾. Gözlük yapısı ve ağırlığının da ölçüm sonuçları üzerinde son derece önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Weber ve ark., yüzücü gözlüğü kullanarak tasarlanmış ve yaklaşık ağırlığı 150 gr olan bir vHIT sisteminde silikon başlık ve ağırlık nedeniyle hareket sırasında belirgin kayma artefaktları görüldüğünü belirtmiş; kayma artefaktlarına daha az yol açan ve yaklaşık 60 gr ağırlığı bulunan başka bir gözlük tasarımı ile lateral semisirküler kanallarda search coil kayıtları ile benzer başarıda ölçümler yapılabildiğini bildirmişlerdir ^(133, 159). Bu çalışmada kullanılan vHIT gözlüğünün üretici firma tarafından bildirilen ağırlığı 60 gr'dır. Dolayısıyla ağırlığa bağlı orta çıkacak yanlış sonuçlar minimize edilmiştir. Nitekim gözlük kaymasına bağlı artefaktlarla sık karşılaşılmamıştır.

Diyabetik nöropatili hastalarda yapılan biopsi ve otopsi çalışmalarında tipik lezyonların periferik sinir aksonlarında olduğu, Schwann hücreleri, perinöral hücreler

ve endnral vasküler elementlerinde nöropatiden etkilendiği belirtilmiştir ^(160, 161). Malik, diyabetik nöropatide kalın ve ince miyelinize sinir liflerinin kaybı ve hasarlanması ile birlikte Wallerian dejenerasyonu, segmental ve paranodal demiyelinizasyon ve endnral konnektif doku proliferasyonu olduğunu belirtmiştir ⁽¹⁶⁷⁾. Ayrıca Malik Tip 1 DM'de primer aksonal değişikliklerin, tip 2 DM'de ise primer Schwann hücre patolojisinin belirgin olduğunu belirtmiştir⁽¹⁶⁷⁾. ADA normoglisemiye rağmen halen diyabetik nöropati gelişmesi bazı ek mekanizmaların patogeneizde rol oynayabileceğini bildirmiştir. Bu faktörler insulin ve/veya C-peptid eksikliği, tip 2 DM'de ise hiperinsülinemi ve genetik yatkınlık olarak belirtilmiştir ⁽¹⁶²⁾.

DM'de nöral yolların etkileşimi iki ana temel üzerine kurulu olduğu grlmektedir; 1) Hiperglisemi ile psdohipoglisemi gelişmesi ve hücrelerin devamlılığını sürdürebilmesi için enerji kaynağı glikozun sağlanamaması, 2) Bozuk glikoz regülasyonu ile seneler içinde oluşan mikro ve makrovasküler komplikasyonlar ve bunun biokimyasal metabolik ve fonksiyonel hatta morfolojik etkileridir ⁽¹⁶³⁻¹⁶⁶⁾. Tüm hücrelerin en önemli enerji kaynağı glikozdur. Hücre-reseptör defektine bağlı olarak organizmanın ürettiği insülin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz ve hücre içi psdohipoglisemi oluşmaktadır. Periferik dokularda özellikle kas ve yağ dokusunda insülinin etkisi yetersizdir ve glukoz tutulumu azalmıştır. Özellikle beyin hücrelerinin kullanabildiği tek enerji kaynağı glukozdur. Sinir hücreleri glukozu glukojen şeklinde depolayamadıklarından, beyin dokusunun sürekli kan yoluyla glukoz alması şarttır. Sinir hücreleri sürekli aktif olduklarından glukoz tüketimleri de çok fazladır. Beyin dokusuna ulaşan kan miktarı ve böylece glukoz miktarı azaldığında sinir hücrelerinde metabolik dejenarasyonlar oluşmaktadır ^(163-165, 167).

Diabetes mellitus'un metabolik ve moleküler olarak nöral yollarını etkilemesi ise bugünkü bilgilerin ışığı altında, altı ayrı fakat birbiri ile ilişkili faktör ile açıklanmakta ve bu faktörlerin diyabetik nöropati patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir ⁽¹⁶⁴⁻¹⁶⁶⁾. Bu faktörler sorbitol, hipoksi, iskemi, nonenzimatik glikolizasyon, oksidatif stress, apoptosis ve değişen nrotrofizm olarak yukarıda genel bilgilerde de detaylı açıklanmıştır.

Hipergliseminin şiddeti ve bozulmuş metabolik kontrol, nöropati gelişim için bir risk faktörüdür ve ciddi metabolik tedavi ile nöropati gelişimi önlenebilmekte

ve/veya geciktirilebilmektedir ^(163, 164). Hipergliseminin şiddeti ve süresi ile diyabetik nöropati gelişmesi arasındaki ilişki, diabet kontrolü ile nöropati gelişiminin önlenmesi, glukoz ve insuline bağlı metabolik faktörlerin nöropati gelişiminde önemli rol oynadığını göstermektedir ^(163, 164).

Hipergliseminin şiddeti ve bozulmuş metabolik kontrol, nöropati gelişim için bir risk faktörüdür ve ciddi metabolik tedavi ile nöropati gelişimi önlenemekte ve/veya geciktirilebilmektedir ^(163, 164). Hipergliseminin şiddeti ve süresi ile diyabetik nöropati gelişmesi arasındaki ilişki, diabet kontrolü ile nöropati gelişiminin önlenmesi, glukoz ve insuline bağlı metabolik faktörlerin nöropati gelişiminde önemli rol oynadığını göstermektedir ^(163, 164). Çalışmamızda HbA1c düzeyleri ve diyabet süreleriyle vHIT bulgularını karşılaştırdık. İstatiksel düzeyde anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Bektaş ve ark. ⁽¹⁶⁸⁾ ve Rigon ve ark. ⁽⁸⁾ DM'li hastalarda vestibüler şikayetlerin az görülmesine karşılık vestibüler tutulumlarının olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada vestibüler şikayetlerle vestibüler tutulum arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmamasına rağmen özellikle LP ve RP kanal tutulumunun saptanmış olması inferior vestibüler sinir nöropatisini işaret edebilir.

Tip 1 diyabet vestibüler disfonksiyon ile ilişkili olabilir. Çünkü glukoz metabolizmasının iç kulak üzerinde önemli etkisi vardır ve hem hiperglisemi hem de hipoglisemi normal fonksiyonları değiştirebilir ⁽¹⁶⁹⁾. Bu pankreastan insülin salınımına bağlı olabilir ya da reseptör düzeyinde bozukluğa bağlı olabilir. Sonuç olarak iç kulağın enerji elde etmesini sıkıntıya sokar. Çalışma grubundaki hastalarımızda hipoglisemi atakları ile vestibüler şikayetler arasında yüksek düzeyde korelasyon saptanmıştır. Bunun nedenin hastaların hipoglisemi ataklarıyla vestibüler şikayetleri ayırtedememelerinden kaynaklandığını düşünüyoruz. Bunun dışında hipoglisemik ataklarla vHIT bulguları arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Kim ve arkadaşları ise vestibüler disfonksiyonun yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, diyabet süresi, HbA1c, diyabetik retinopati, diyabetik nöropati, nefropati, hipertansiyon yada hiperlipidemi ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca diyabetik otonom nöropati ile de ilişkili bulunmamışlardır. Bu çalışmada vestibüler disfonksiyonu olan hastalardan en sık semptomu dizziness olarak bildirmişlerdir ⁽¹⁷⁰⁾. Çalışmamızın

sonuçları Kim ve arkadaşlarının diyabet süreleri, hiperlipidemi ve HbA1c düzeylerinin vestibüler disfonksiyonla ilişkili olmadığını göstermesiyle uyumludur.

Rigon ve ark. Dizziness (48.9 %) ve tinnitusun (26.2 %) diyabetlilerde en sık saptanan otoörolojik manifestasyonlar olduklarını bildirmişlerdir⁽⁸⁾.

Fonseca ve ark. ise dizzinessın glukoz metabolizma değişikliklerin bir göstergesi olarak vestibüler disfonksiyonu önceden haber verebileceğini bildirmişlerdir⁽¹⁷¹⁾.

Gawron ve ark. tip 1 DM un vestibüler organların değişik bölümlerini etkileyebileceğini ve de özellikle santral bölümün etkilenebileceğini bildirmişlerdir. Bu etkilenmeyi hipoglisemik atak tipi, hastalık kontrolü ve süresiyle ilişkilendirmişler. Bu nedenle vestibüler testlerin DM daki santral sinir sistem bozukluklarını ortaya koymada odyolojik testlere göre daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada hastaların adituvar testler ve akustik immitans testlerinin normal aralıkta olmasına rağmen hastaların çoğunda vestibüler testlerle fark edilen santral değişiklikler bulmuşlardır⁽¹⁷²⁾.

Metabolik bozukluklar vestibüler organların hemostazını adituvar sistemden daha hızlı etkiler. İç kulak özellikle kan glukoz değişikliklerine ve insülin düzeylerine duyarlıdır. En sık semptomlar vertigo, işitme kaybı, tinnitus ve kulak dolgunluğudur. Vasküler stria kan şekeri sabit konsantrasyonuna bağlıdır; kan şekeri varyasyonları işitsel ve denge bozukluklarına neden olabilir. Klagenberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 30 hastanın 18 inde VENG ile vestibüler bozukluklar saptamışlar. Sadece 3 ünde işitsel problemler ortaya çıktığını bildirmişler⁽¹⁷³⁾.

Çalışmamızda vHIT testinde posterior kanal tutulumlarının gösterilmesi diyabetik nöropatiye bağlı inferior vestibüler sinirin tutulumu işaret edebilir. Her ne kadar hasta sayısı düşük olsa da aynı anda yapılan odyolojik tetkiklerde patoloji saptanmaması DM hastalarında vestibüler testlerin odyolojik testlere göre daha erken tutulumunu bildiren çalışmaları destekler niteliktedir.

Munhoz ve arkadaşlarına göre vestibüler semptomlar olmadan vestibüler testlerde anormallik saptanması klinik öyküsü olmayan önceki bir rahatsızlığın sekeline yada aktif vestibüler hastalığa bağlı olabilir⁽¹⁷⁴⁾.

Biurrun ve ark. yeni tanı almış DM hastalarının vestibuler testlerde anormallik göstermediğini bildirmişlerdir. Onlara göre DM un vestibuler fonksiyonlar üzerindeki etkisinin diyabetik nöropati ve anjiyopati gibi hastalığın başında olmayan komplikasyonlar nedeniyle olabileceğini öne sürmüşlerdir⁽⁴⁾.

Gawron ve ark. ise Tip 1 DM'da vestibüler organ bozuklukların hipoglisemik atakların karakteri ve varlığına ve hastalığın süresine bağlı olabileceğini bildirmişlerdir⁽¹⁷²⁾. Yapılan bu çalışmada vestibüler disfonksiyonla hipoglisemik atak arasındaki ilişki LP kanal açısından anlamlı bulunmakla birlikte hasta sayısı düşük olduğundan diğer kanallar açısından anlamlılığın sorgulanması gerekmektedir.



6.SONUÇLAR

1. Diyabetin vücutta çok sayıda organı etkilediği ve diyabetik hastaların vestibüler problemleri olduğu bilinmesine rağmen vestibüler sistemin hangi parçasının en çok etkilenen parça olduğu bilinmemektedir. Çalışmamızda vHIT testinde posterior kanal tutulumlarının gösterilmesi diyabetik nöropatiye bağlı inferior vestibüler sinirin tutulumunu işaret edebilir.
2. Her ne kadar hasta sayısı düşük olsa da aynı anda yapılan odyolojik tetkiklerde patoloji saptanmaması DM hastalarında vestibüler testlerin odyolojik testlere göre daha erken tutulumunu bildiren çalışmaları destekler niteliktedir.
3. Çocuklarda vestibüler disfonksiyon tanısı zor olabilir. Çocuklar için semptomları açıklamak zordur ve bu semptomlar(dizziness, dengesizlik, kaba motor gecikmesi) çeşitlilik gösterir. vHIT tanısı zor olan bu hastalığın teşhisinde kolay uygulanabilirliği ve hasta uyumuyla çocuklarda akılda tutulması gereken bir test metodudur.
4. Literatürde tip 1 DM pediyatrik hastalarında vHIT kullanımıyla ilgili çok çalışma yoktur. Bu bağlamda literatüre katkısı olacaktır.
5. vHIT, noninvaziv ve çocuklarda göreceli olarak hızlı uygulanabilen bir testtir. Çalışmada kontrol grubundan elde edilen değerler, pediyatrik hastalar için kliniğimizin normatif değerleri olarak kullanılabilir.
6. Üretici firma tarafından vHIT cihazının bildirilen ağırlığı 60 gr olup literatürde bildirilen ideal ağırlıktır. Nitekim gözlükte kaymaya bağlı artefaktlar minimal olmuştur.
7. Göz problemi olan ve kirpikleri uzun olan hastalar uyum sorunu yaşadığından test yapılamamış, çalışma dışı bırakılmıştır.

7.KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;28(Suppl 1):S37-42.
2. Bittar RSM, Sanchez TG, Santoro PP, Medeiros IRT. O metabolismo da glucose e o ovid interno Arq otorringol. 1988; 2: 39-44.
3. Smith TL, Raynor E, Prazma J, Buenting JE, Pillsbury HC. Insulin-dependent diabetic microangiopathy in the inner ear. *Laryngoscope* 1995; 105(3):236–40.
4. Biurrun O, Ferrer JP, Lorente J, De Espana R, Gomis R, Traserra J. Asymptomatic electronystagmographic abnormalities in patients with type I diabetes mellitus. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1991; 53(6):335-8.
5. McQueen CT, Baxter A, Smith TL, Raynor E, Yoon SM, Prazma J, Pillsbury HC 3rd. Non-insulin-dependent Diabetic microangiopathy in the inner ear. *J Laryngol Otol* 1999; 113(1):13–8.
6. Rust KR, Prazma J, Triana RJ, Michaelis OE 4th, Pillsbury. Inner ear damage secondary to diabetes mellitus. *Arch Otolaryngo Head Neck Surg* 1992; 118(4):42–53.
7. Triana RJ, Suits GW, Garrison S, Prazma J, BrechtelsbauerMichaelis OE, Pillsbury HC. Inner eardamage secondary to diabetes mellitus I Changes in aging SHR/Ncp rats. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117(6):635–40.
8. Rigon R, Rossi AG, Cóser PL. Otoneurologic findings in Type 1 Diabetes mellitus patients. *Bras Otorrinolaringo* 2007; 73(1):106-11
9. Gawron W, Pospiech L, Orendorz-Fraczkowska K, Noczynska A. Are there any disturbances in vestibular organ of children and young adults with type I diabetes? *Diabetologia* 2002; 45(5):728-34.
10. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *ArchNeurol* 1988;45:37–9.
11. Halmagyi GM, Aw ST, Cremer PD, Curthoys IS, Todd MJ. Impulsive testing of individual semicircular canal function. *Ann NY AcadSci* 2001;942:192–200.
12. Aw ST, Haslwanter T, Halmagyi GM, Curthoys IS, Yavor RA, Todd MJ. Three dimensional vector analysis of the human vestibuloocular reflex in response to high-acceleration head rotations. I. Responses in normal subjects. *J Neurophysiol* 1996;76:4009–20.
13. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. Head impulse test in unilateral vestibular loss: vestibulo-ocularreflex and catch-up saccades. *Neurology* 2008;70:454–63.

14. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. Horizontal Head impulse test detects gentamicin vestibulotoxicity. *Neurology* 2009;72: 1417–24.
15. MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS. The video Head impulse test: diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. *Neurology* 2009;73:1134–41.
16. Olszewski J, Pietkiewicz P, Miłon' ski J, Bielin' ska M. The use of vHIT (videonystagmography head impulse test) in the diagnostics of semicircular canal injuries. *OtolaryngolPol* 2010;64:32–5 [in Polish].
17. Walther LE, Ho"rmann K, Bloching M, Blo"row A. Receptor function of the Semicircular canals. Part 1: anatomy, physiology, diagnosis and normal findings. *HNO* 2012;60:75–87 [in German].
18. Sodeman WA. , Sodeman TM: *Sodeman Pathologic Physiology Mechanisms of Disease*. Cevirenleri: V. Cesur, N. Kemal. Hekimler Birliği Vakfı, Turkiye Klinikleri Yayınevi. Ankara. 1992
19. Frystyk J, Tarnow L, Hansen TK, Parving HH, Flyvbjerg A. Increased serum adiponectin levels in type 1 diabetic patients with microvascular complications. *Diabetologia* 2005;48(9):1911-1918.
20. Hatemi H. Diabetes Mellitusun Tarihçesi. *Aktuel Tıp Dergisi* 7. 1996; 497-499
21. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: *Diabetes and its management* . 5th ed. Blackwell Co pp. 3. 1996
22. Erdoğan G: *Diabetes Mellitus'un Tedavisi*. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara. 1993.
23. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med.* 1998;15(7):539-553.
24. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. pp. 42-47. 2007
25. Arnold GF, Norman EC. *Diabetes Mellitus, Textbook of Diabetic Neuropathy*. pp. 1-16. 2003
26. Goldstein BJ, Muller-Wieland D. *Tip II Diyabetin Epidemiyolojisi ve Tanısı Diyabetik Nöropati ve Cinsel Fonksiyon, Tip II Diyabet*. pp. 221-223. 2003
27. Satman İ, Yılmaz T, Sengül A, et al. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of The Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP) Epidemiology/Health Services/Psychosocial Research. *Diabetes Care*. pp. 1551-1556. 2002
28. Akalın HE, Hayran M, Özdemir O, et al. Direct medical cost analysis in patients with Diabetes mellitus in Turkey: Diabcost, *Turkish J Endoc Metabolsm*. pp. 9-14. 1998

29. Sperling MA, A. WS, V. TW. Diabetes Mellitus. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*. pp. 374-421. Philadelphia: Saunders. 2008
30. Verge CF. Tez, Sidney Üniversitesi. 1994
31. Korkmaz A, Dilber E, Gönç N ve ark. Çocukluk çağında diyabet epidemiyolojisi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1977;18:1-3
32. Korkmaz A, Dilber E, Gönç N ve ark. Çocukluk çağında diyabet epidemiyolojisi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1977;18:1-3
33. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999;42(12):1395-403.
34. Kandemir N. İnsüline Bağlı Diyabetes mellitus'un etiyopatogenezi 1997; 18: 4-16
35. Kahn RN, Weir GC. *Joslin's Diabetes Mellitus* 13. ed. Ede Awaverly Company, Bostan, 1994; 193-200
36. Kandemir N. Tip 1DM'nin uzun süreli takibi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1999; 20: 604-614.
37. ISPAD Consensus Guidelines. 2000 ; 11-14
38. Alemzadeh R, Wyatt D. T. Diabetes Mellitus. In: Behrman R. E, Kliegman R. M, Jenson H. B, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Pennsylvania: Elsevier (Saunders). 2004: 1947-1972.
39. Rosenbloom A. I, Silverstein J. H. Diabetes in the Child and Adolescent. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. 2003: 611-651.
40. Norris A. W, Wolfsdorf J. I. Diabetes Mellitus. In: Brook G. D. C, Clayton P. E, Brown RS, Savage M. O, editors. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2005; 436-491.
41. Hanas R, Donaghue K, Klingensmith G, Swift PG. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes* 2006;7:341-342.
42. Larsson K, Elding-Larsson H, Cederwall E, Kockum K, Neiderud J, Sjoblad S, Lindberg B, Lernmark B, Cilio C, Ivarsson SA, Lernmark A. Genetic and perinatal factors as risk for childhood type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20: 429-437.
43. Prazny M, Skrha J, Limanova Z, Vanickova Z, Hilgertova J, Prazna J, Jaresova M, Striz I. Screening for associated autoimmunity in type 1 diabetes mellitus with respect to diabetes control. *Physiol Res* 2005;54: 41-48.
44. Cooke D. W, Plotnick L. P. Manangement of Type 1 Diabetes Mellitus. In: Pescovitz O. H, Eugster E. A, editors. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2004; 427-449.

45. Escobar O, Becker D. J, Drash A. L. Manangement of the Child with Diabetes. In: Lifshitz F, editor. Pediatric Endocrinology. 2003; 653-667.
46. Wolfsdorf JI. Improving diabetes control in adolescents. Diabetes Care. 1999;22: 1767-1768.
47. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. 2005;52:1553-1578.
48. Havas S, Donner T. Tight control of type 1 diabetes: recommendations for patients. Am Fam Physician. 2006;74: 971-978.
49. Soran H, Younis N. Insulin detemir: a new basal insulin analogue. Diabetes Obes Metab. 2006;8: 26-30.
50. Vajo Z, Fawcett J, Duckworth WC. Recombinant DNA technology in the treatment of diabetes: insulin analogs. Endocr Rev. 2001;22: 706-717.
51. Chakkarwar PN, Manjrekar NA. Insulin glargine: a long acting insulin analog. J Postgrad Med. 2005;51: 68-71.
52. Hordern SV, Russell-Jones DL. Insulin detemir, does a new century bring a better basal insulin? Int J Clin Pract. 2005;59: 730-739.
53. Bilginturan N, Özkan B. Tip 1 DM in uzun süreli tedavisi. Katkı Pediatri Dergisi. 1997; 18: 49-62.
54. Chase HP, Jackson WE, Hoops SL, Cocherman RS. Et all. Glucose control and the renal and retinal complications of insülin dependent diabetes. 1989; 261: 6967-67
55. Güler E, Gönç N, Korkmaz A. Diyabetin kronik komplikasyonlarının etiyopatogenezi; Retinopati, Nöropati. Katkı Pediatri Dergisi. 1997; 18: 92-107 46. Thomas PK and Tomlinson DR. Diabetic and hypoglysemic neuropathy. In Dyck PJ and Thomas PK(eds): Peripheral Neuropathy. W. B. Saunders Company, Philadelphia. 1993;2: 1219-50.
56. Thomas PK and Tomlinson DR. Diabetic and hypoglysemic neuropathy. In Dyck PJ and Thomas PK(eds): Peripheral Neuropathy. W. B. Saunders Company, Philadelphia. 1993;2: 1219-50.
57. Macleod A, Sönksen P. Diabetic neuropathy. In: Shaw KM(ed): Diabetic Complication. John Wiley and Sons Ltd. 1996;123-47.
58. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy: Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. 1989;38(11):1456-1461.
59. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Factors in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of diabetes control and complications trial(DCCT). 1988;37:476.

60. Haris M, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the US population. 1993;16:1446-1452.
61. Fıçıcıoğlu C, Aydın A, Haktan M, Kızıltan M. Peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus. Turk J Pediatr. 1994;36:97-104.
62. Biberöglu K, İlçin G. İç Hastalıkları: Diabetes Mellitus'ta Tanı ve Sınıflama, 2003;2279.
63. Conbarth DR, Chaudhry V, Carter K. Total Neuropathy Score validation and reliability study. Neurology. 1999;53:1660.
64. Dyck PJ, Thomas PK. Pathology-Symmetrik Polyneuropathy, Peripheral Neuropathy, third edition, W. B. Saunders Company. 1993:1230.
65. Öge AE, Parman Y: Polinöropatiler. 2004:591-625.
66. Ertekin C. Diyabetik Nöropatiler. Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji Klinik Türkiye. pp. 211-228. 2006
67. Ropper AH, Brown RH. Diabetic Neuropathy, Adams and Victor's Principles Of Neurology, USA. pp. 1134-1136. 2006
68. Bodur H. Mononöropatiler ve tuzak nöropatileri. In: Akyüz G. Elektrodiagnoz. Güneş kitabevi, Ankara: 2003;153-176.
69. Cameron NE, Cotter MA. The relationship of vascular changes to metabolic factors in diabetes mellitus and their role in the development of peripheral nerve complications. Diabetes Metab Rev. 1994;10(3):189-224.
70. Chopra JS, Hurwitz LJ, Montgomery DA. The pathogenesis of sural nerve changes in diabetes mellitus. Brain. 1969;92(2):391-418.
71. Thomas PK. Growth factors and diabetic neuropathy. Diabetic medicine. 1994;11(88), 732-739.
72. eller B, Burkhart V, Lampeter E, Kolb H. Antioxidant therapy for the prevention of type 1 diabetes. 1997;38:629-638
73. Nickander KK, McPhee BR, Low PA, Tritschler H. Alpha-lipoic acid: antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implications for diabetic neuropathy. Free Radic Biol Med 1996;21:631-639.
74. Kahler W, Kuklinski B, Ruhlmann C, Plotz C. Diabetes mellitus-a free radical-associated disease. Results of adjuvant antioxidant supplementation. Z Gesamte Inn Med 1993;48:223-232.
75. Andersen H, Stalberg H, Falck B. F-wave latency, the most sensitive nerve conduction parameter in patient with diabetes mellitus. Muscle and nerve. 1997;20:1296-1301

76. Greene DA, and Lattimer SA. Altered myo-inositol metabolism in diabetic nerve. In: Dyck PJ, Thomas P K, Asbury AK, Winegrad AI and Porte D. (Eds.); Diabetic Neuropathy. Philadelphia: W. B. Saunders, 1987;289-298.
77. Lee K J. Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery. 7th ed. : 11-22. 1998.
78. Baloh, R. W. and V. Honrubia, Clinical neurophysiology of the vestibular system. Contemp Neurol Ser, 1979. 18: p. 1-21.
79. Parnes, L. S. , S. K. Agrawal, and J. Atlas, Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). CMAJ, 2003. 169(7): p. 681. 93.
80. Akyıldız A. N. : Denge organının anatomisi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1998;1. Cilt:62-71.
81. Kim HN, Kim YH, Park IY, Kim GR, Chung IH. Variability of the surgical anatomy of the neuro-vascular complex of the cerebellopontine angle. Ann Otol Rhinol Laryngol 1990; 99(4 Pt 1):288-96.
82. Haynes, D. S. , et al. , Treatment of benign positional vertigo using the semont maneuver: efficacy in patients presenting without nystagmus. Laryngoscope, 2002. 112(5): p. 796-801.
83. 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, 3 rd ed. Mosby-Years Book Inc. , St Louis, 1998;2561-83.
84. Naganuma, H. , et al. , Three-dimensional analysis of morphological aspects of the human utricular macula. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2003. 112(5): p. 419-24.
85. Zileli T, Baysal Aİ. Klinik noroanatomisi ve norofizyoloji. Hacettepe yayınları, 1985:87-131.
86. Goldberg ME, Hudspeth AJ. The vestibular system. In: Kandel ER, Schwartz JE, Jessel TM, eds. Principles of Neural Science. 4th ed. New York: McGraw Hill; 2000. p 801-7
87. Truex RC, Carpenter MB. Human Neuroanatomy. 6th ed. Maryland: Williams and Wilkins; 1969. p. 347-36.
88. Raphan T, Cohen B. How does the vestibuloocular reflex work. In: Baloh RW, Halmagyi GH, eds. Disorders of the Vestibular System New York: Oxford University Press; 1996. p. 12-47.
89. Markham CH. How does the brain generate horizontal vestibular nystagmus? In: BalohRW, Halm agyi GH, eds. Disorders of the Vestibular System. New York: Oxford University Press; 1996. p. 48.
90. Ardiç FN. Denge sisteminin iğleyiği. Ardiç FN, editör. Vertigo. İzmir Güven Kitapevi. İzmir:3-27. 2005.

91. Fluor E, Mellstrom A. The otolith organs and their influence on the oculomotor movements. *Exp Neurol* 1971;30(1):139-47.
92. Demer JL. How does the visual system interact with the vestibulo-ocular reflex? In: Baloh RW, Halmagyi GH, eds. *Disorders of the Vestibular System*. New York: Oxford University Press; 1996. p. 73-84.
93. de Jong, P. T. , et al. , Ataxia and nystagmus induced by injection of local anesthetics in the Neck. *Ann Neurol*, 1977. 1(3): p. 240-6.
94. Fetter M, Dichgans J. How do the vestibulospinal reflexes work? In: Baloh RW, Halmagyi GH, eds. *Disorders of the Vestibular System*. New York: Oxford University Press; 1996. p. 105-12.
95. İafak MA. Nörotolojik Tanıda Kullanılan Elektrofizyolojik Teknikler. *Aktüel Tıp Dergisi*, KBB Özel Sayısı 2000;5(3):1-14.).
96. Özünlü A, Gülhan M, Önder T, Aktaç D, Dündar A. The value of electronystagmographic findings in differential diagnosis of vertigo. *Türk J Med Res* 1994;12:170-8.
97. Leigh R, Zee D. *The neurology of eye movements*. Philadelphia: FA Davis; 1991.
98. Coats A. Electronystagmography. In: Bradford J, ed. *Physiological measures of the audiovestibular system*. New York: Academic Press; 1975.
99. Barber H, Stockwell C. *Manuel of Electronystagmography*. St Louis: Mosby Year Book; 1980.
100. Dix MR, Hallpike CS. The pathology symptomatology and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system. *Proc R Soc Med* 1952;45(6):341-54.
101. Teter D. The Electronystagmography test battery and interpretation. *Sem Hear* 1983; 4:11.
102. Shepard NT, Telian SA. *Practical management of the balance disorder patient*. San Diego, London: Singular Publishing Group, Inc; 1996.
103. Tusa RJ. Vestibular function tests. In: Herdman SJ, ed. *Vestibular rehabilitation* 3rd ed. Philadelphia: F. A. Davis Company; 2007;p. 125-43.
104. Cass SP, Wrobel B. Rotasyonel vestibüler test. In: Ardiç FN, ed. *Vertigo*. Konak-İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 2005. p 94.
105. Fife, T. D. , et al. , Assessment: vestibular testing techniques in adults and children: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2000. 55(10): p. 1431-41.
106. Akin, F. W. , O. D. Murnane, and T. M. Proffitt, The effects of click and toneburst stimulus parameters on the vestibular evoked myogenic potential (VEMP). *J Am Acad Audiol*, 2003. 14(9): p. 500-9; quiz 534-5.

107. Colebatch, J. G. and G. M. Halmagyi, Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology*, 1992. 42(8): p. 1635-6.
108. Colebatch, J. G. , G. M. Halmagyi, and N. F. Skuse, Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994. 57(2): p. 190-7.
109. Rosengren, S. M. , M. S. Welgampola, and J. G. Colebatch, Vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future. *Clin Neurophysiol*, 2010. 121(5): p. 636-51.
110. Merchant, S. N. , et al. , Clinical investigation and mechanism of air-bone gaps in large vestibular aqueduct syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2007. 116(7): p. 532-41.
111. Murofushi, T. , et al. , Absent vestibular evoked myogenic potentials in vestibular neurolabyrinthitis. An indicator of inferior vestibular nerve involvement? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1996. 122(8): p. 845-8.
112. Kim, H. A. , et al. , Otolith dysfunction in vestibular neuritis: recovery pattern and a predictor of symptom recovery. *Neurology*, 2008. 70(6): p. 449-53.
113. Young, Y. H. , C. C. Wu, and C. H. Wu, Augmentation of vestibular evoked myogenic potentials: an indication for distended saccular hydrops. *Laryngoscope*, 2002. 112(3): p. 509-12.
114. Helling, K. , U. Schonfeld, and A. H. Clarke, Treatment of Meniere's disease by low-dosage intratympanic gentamicin application: effect on otolith function. *Laryngoscope*, 2007. 117(12): p. 2244-50.
115. Riemsdag, F. C. , et al. , On the origin of the presaccadic spike potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1988. 70(4): p. 281-7.
116. Thickbroom, G. W. and F. L. Mastaglia, Presaccadic spike potential. Relation to eye movement direction. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1986. 64(3): p. 211-4.
117. Todd, N. P. , S. M. Rosengren, and J. G. Colebatch, A short latency vestibular evoked potential (VsEP) produced by bone-conducted acoustic stimulation. *J Acoust Soc Am*, 2003. 114(6 Pt 1): p. 3264-72.
118. de Waele, C. , et al. , Vestibular projections in the human cortex. *Exp Brain Res*, 2001. 141(4): p. 541-51.
119. Rosengren, S. M. and H. Kingma, New perspectives on vestibular evoked myogenic potentials. *Curr Opin Neurol*, 2013. 26(1): p. 74-80.
120. Chihara, Y. , et al. , Vestibular-evoked extraocular potentials by air-conducted sound: another clinical test for vestibular function. *Clin Neurophysiol*, 2007. 118(12): p. 2745-51.

121. Govender, S. , S. M. Rosengren, and J. G. Colebatch, The effect of gaze direction on the ocular vestibular evoked myogenic potential produced by airconducted sound. *Clin Neurophysiol*, 2009. 120(7): p. 1386-91.
122. Fife TD. Overview of anatomy and physiology of the vestibular system. In: Eggers SDZ, Zee DS, editors. *Vertigo and imbalance: Clinical neurophysiology of the vestibular system. Handbook of clinical neurophysiology.* 9. Amsterdam: Elsevier; 2010. p. 5-17.
123. Guyton AC, Hall JE. Cortical and brain stem control of motor function In: Guyton AC, Hall JE, editors. *Textbook of Medical Physiology.* Eleventh ed. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders; 2006. p. 685-97.
124. Lee KJ. Anatomy of the ear. In: Lee KJ, editor. *Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 8th edition ed. New York, A. B. D. : McGraw Hill; 1989.
125. Erbek HS. Sağlıklı erişkin bireylerde oküler vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel (oVEMP) normal değerleri. Ankara: Baskent Üniversitesi; 2012.
126. Toth M, Csillag A. The organ of hearing and equilibrium. In: Csillag A, editor. *Atlas of the sensory organs Functional and clinical anatomy.* Totowa, New Jersey: Humana Press; 2005. p. 1-85.
127. Baloh RW, Honrubia V. Vestibular physiology. In: Cummings CWea, editor. *Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 3rd edition ed. St Louis, A. B. D. : Mosby Years Book; 1998. p. 2584-622. F
128. Newman-Toker DE, Kattah JC, Alvernia JE, Wang DZ. Normal head impulse test differentiates acute cerebellar strokes from vestibular neuritis. *Neurology.* 2008;70(24 Pt 2):2378-85.
129. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Archives of neurology.* 1988;45(7):737-9.
130. Halmagyi GM, Curthoys IS, Cremer PD, Henderson CJ, Todd MJ, Staples MJ, et al. The human horizontal vestibulo-ocular reflex in response to highacceleration stimulation before and after unilateral vestibular neurectomy. *Experimental brain research.* 1990;81(3):479-90.
131. Black RA, Halmagyi GM, Thurtell MJ, Todd MJ, Curthoys IS. The active headimpulse test in unilateral peripheral vestibulopathy. *Archives of neurology.* 2005;62(2):290-3.
132. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. Head impulse test in unilateral vestibular loss: vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades. *Neurology.* 2008;70(6):454-63.
133. Weber KP, MacDougall HG, Halmagyi GM, Curthoys IS. Impulsive testing of semicircular-canal function using video-oculography. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2009;1164:486-91.

134. Perez-Fernandez N, Gallegos-Constantino V, Barona-Lleo L, Manrique-Huarte R. Clinical and video-assisted examination of the vestibulo-ocular reflex: a comparative study. *Acta otorrinolaringologica espanola*. 2012;63(6):429-35.
135. Kim DR, Lee HJ, Kim HJ, Hong SK (2011) Dynamic changes in the inner ear function and vestibular neural pathway related to the progression of labyrinthine infarction in patient with an anterior inferior cerebellar artery infarction. *Otol Neurotol* 32: 1596–1599.
136. Carey JP, Migliaccio AA, Minor LB (2007) Semicircular canal function before and after surgery for superior canal dehiscence. *Otol Neurotol* 28: 356–364.
137. Ramaioli C, Colagiorgio P, Saglam M, Heuser F, Schneider E, Ramat S, et al. The effect of vestibulo-ocular reflex deficits and covert saccades on dynamic vision in opioid-induced vestibular dysfunction. *PloS one*. 2014;9(10):e110322.
138. Hirvonen M, Aalto H, Migliaccio AA, Hirvonen TP. Motorized head impulse rotator for horizontal vestibulo-ocular reflex: Normal responses. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2007;133(2):157-61.
139. Hirvonen M, Aalto H, Patteri Hirvonen T. Motorized head impulse rotator in patients with vestibular schwannoma. *Acta oto-laryngologica*. 2008;128(11):1215-20.
140. MacDougall HG, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS, Weber KP. Application of the video head impulse test to detect vertical semicircular canal dysfunction. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2013;34(6):974-9.
141. Macdougall HG, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS, Weber KP. The video Head Impulse Test (vHIT) detects vertical semicircular canal dysfunction. *PloS one*. 2013;8(4):e61488.
142. Della Santina CC, Cremer PD, Carey JP, Minor LB. Comparison of head thrust test with head autorotation test reveals that the vestibulo-ocular reflex is enhanced during voluntary head movements. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2002;128(9):1044-54.
143. Hızal E. Vestibüler sistemin anatomi ve fizyolojisi. In: Belgin E, editor. *Temel Odyoloji*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. p. 57-69.
144. Schwarz DWF, Tomlinson RD. Physiology of the vestibular system. In: Jackler RK, Brackmann DE, editors. *Neurotology*. Philadelphia, USA: Elsevier Mosby; 2005. p. 91-121.
145. R. C. O'Reilly, J. Greywoode, T. Morlet, F. Miller, J. Henley, C. Church, et al. , Comprehensive vestibular and balance testing in the dizzy pediatric population, *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 144 (2011) 142–148.
146. R. M. Rine, S. Wiener-Vacher, Evaluation and treatment of vestibular dysfunction in children, *NeuroRehabilitation* 32 (2013) 507–518.

147. Hale T, Trahan H, Parent-Buck T. Evaluation of the patient with dizziness and balance disorders. In: Katz J, editor. Handbook of Clinical Audiology. 7th edition ed. Philadelphia, USA: Wolters Kluwer; 2015. p. 398-424.
148. Hızal E. Vestibüler sistem bozuklukları: Değerlendirme, tanı ve rehabilitasyon yaklaşımları. In: Belgin E, editor. Temel Odyoloji. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. p. 443-67.
149. Steven S. Hamilton , Guangwei Zhou Jacob R. Brodsky Video head impulse testing (vHIT) in the pediatric population International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 79 (2015) 1283–1287
150. Bartolomeo M, Biboulet R, Pierre G, Mondain M, Uziel A, Venail F. Value of the video head impulse test in assessing vestibular deficits following vestibular neuritis. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies. 2014;271(4):681- 8.
151. Bartl K, Lehnen N, Kohlbecher S, Schneider E. Head impulse testing using video-oculography. Annals of the New York Academy of Sciences. 2009;1164:331-3.
152. Leveque M, Seidermann L, Tran H, Langagne T, Ulmer E, Chays A. Vestibular function outcomes after vestibular neurectomy in Meniere disease: can vestibular neurectomy provide complete vestibular deafferentation? Auris, nasus, larynx. 2010;37(3):308-13.
153. Perez N, Rama-Lopez J. Head-impulse and caloric tests in patients with dizziness. Otolology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otolology and Neurotology. 2003;24(6):913-7.
154. Schubert MC, Tusa RJ, Grine LE, Herdman SJ. Optimizing the sensitivity of the head thrust test for identifying vestibular hypofunction. Physical therapy. 2004;84(2):151-8.
155. Mahringer A, Rambold HA. Caloric test and video-head-impulse: a study of vertigo/dizziness patients in a community hospital. European archives of otorhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-RhinoLaryngological Societies. 2014;271(3):463-72.
156. Blodow A, Pannasch S, Walther LE. Detection of isolated covert saccades with the video head impulse test in peripheral vestibular disorders. Auris, nasus, larynx. 2013;40(4):348-51.
157. Walther LE, Huelse R, Blattner K, Bloching MB, Blodow A. Dynamic Change of VOR and Otolith Function in Intratympanic Gentamicin Treatment for Meniere's Disease: Case Report and Review of the Literature. Case reports in otolaryngology. 2013;2013:168391.
158. Walther LE, Blodow A. Ocular vestibular evoked myogenic potential to air conducted sound stimulation and video head impulse test in acute vestibular neuritis. Otolology & neurotology : official publication of the American Otological Society,

American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology. 2013;34(6):1084-9.

159. MacDougall HG, Moore ST. Functional assessment of head-eye coordination during vehicle operation. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 2005;82(8):706-15.

160. Dyck P. J, Zimmermen B. R, Vilen T. H, Minnerath S. R, Karnes J. L, Yao J. K. Nerve glucose, fructose, sorbital, myo-inositol and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1988;319:542-8.

161. Gries F. A, Cameron N. E, Low P. A, Ziegler D. *Textbook of Diabetic Neuropathy*, Pierson C. R. Metabolic alterations in experimental models. Newyork Thieme: 2002:96-105.

162. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2008. *Diabetes Care*. 2008;31:S12-S54.

163. Kahn C. R, Weir G. C, King G. L, Jacobson A. M, Moses A. C, Smith R. J. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14. th Edition. Lippincott Williams-Wilkins, 2005.

164. Yenigün M. , Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Feriha Özer : Diabetik Nöropati. 2001, Sayfa 417-465.

165. Skyler J. S. *Diabet Atlası*, 3. Baskı, 2007.

166. Wilson J. D, Foster D. W, Kronenberg H. M, Larsen P. R. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th edition WB. Saunders Company, 2005.

167. Malik R. A. Pathology and pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes Rev*. 1999;7:253-60.

168. Bektas D, Gazıoglu S, Arslan S, Çobanoğlu B, Boz C, Ceylan R. VEMP responses are not affected in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients with or without polyneuropathy. *Acta Oto-Laryngologica*. 2008; 128: 768-77.

169. Rybak LP. Metabolic disorders of the vestibular system. *J Otolaryngoly Head Neck Surg*. 1995;112(1):128–32

170. Soo Kyoung Kim,¹ Kyeong Ju Lee,¹ Jong Ryeal Hahm,^{1,2} Sang Min Lee,¹ Tae Sik Jung,^{1,2} Jung Hwa Jung,^{1,2} Sungsu Kim,¹ Deok Ryong Kim,^{2,3} Seong-Ki Ahn,^{2,4} Won-Hee Choi,⁵ and Soon Il Chung^{1,2} Clinical Significance of the Presence of Autonomic and Vestibular Dysfunction in Diabetic Patients with Peripheral Neuropathy *Diabetes Metab J*. 2012 Feb; 36(1): 64–69. Published online 2012 Feb 17. doi: 10.4093/dmj.2012.36.1.64

171. Fonseca AS, Davidsohn SAV. Correlação entre tontura e disfunções do metabolismo da glicose. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006;72(3):367–9

172. Gawron W, Pospiech L, Noczynska A, Kozirowska E. Sudden hearing loss as a first complication of long-standing type 1 diabetes mellitus: a case report. *Diabet Med.* 2004;21(1):96-8.
173. Kalgenberg KF, Zeigelboim BS, Jurkiewicz AL, MartinsBassetto J, Vestibulocochlear manifestations in patients with type 1 diabetes mellitus. *Bras J Otorrinolaringol* 2007; 73(3):353-8.
174. Munhoz MSL, Silva MLG, Ganança MM, Caovilla HH. Evidências de distúrbio otoneurológico na história clínica. In: Ganança MM, Munhoz MSL, Caovilla HH, Silva MLG. *Otoneurologia ilustrada*. São Paulo: Atheneu, 2005; p. 3-4.

