

**T.C.
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ODYOLOJİ ve KONUŞMA BOZUKLUKLARI ANABİLİM DALI**

**VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNDE VESTİBÜLER EVOKED
MYOGENİC POTENTIAL (VEMP) TESTİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Hazırlayan
Deniz KARATEKİN**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Hanifi KURTARAN**

ANKARA-2015

ONAY SAYFASI

Deniz Karatekin tarafından hazırlanan “Vitamin B12 Eksikliğinde Vestibüler Evoked Myogenic Potential (VEMP) Testinin Değerlendirilmesi” başlıklı bu çalışmada, 26 Ekim 2015 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oybirliği/oyçokluğu ile başarılı bulunarak jürimiz tarafından Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

[İ m z a]

.....

[Unvanı, Adı ve Soyadı] (Başkan)

Prof. Dr. Mehmet GÜLLÜOĞLU

[İ m z a]

[Unvanı, Adı ve Soyadı]

Doç. Dr. Banu KULTARAN

[İ m z a]

[Unvanı, Adı ve Soyadı]

Doç. Dr. Hayriye KARABULUT

[İ m z a]

.....

[Unvanı, Adı ve Soyadı]

.....

[İ m z a]

.....

[Unvanı, Adı ve Soyadı]

.....

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI

Turgut Özal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı beyan ederim.

26.10.2015

Deniz KARATEKİN



ÖNSÖZ

Bu tez çalışmam ve Odyoloji eğitimim boyunca sahip olduğu bilgi ve deneyimleriyle beni yönlendiren ve desteğini esirgemeyen değerli hocam ve danışmanım Doç. Dr. Hanifi Kurtaran'a, Odyoloji eğitimim süresince gösterdikleri ilgi ve yardımlarından dolayı Sn. Prof. Dr. Mehmet Gündüz'e, Sn. Doç. Dr. Kadriye Şerife Uğur'a, Sn. Doç. Dr. Nebil Ark'a, Sn. Yrd. Doç. Dr. Alper Yüksel'e, Sn. Yrd. Doç. Dr. Mesut Kaya'ya, Sn. Yrd. Doç. Dr. Asuman Erdoğan'a, Sn. Uzm. Ody. Selim Ünsal'a, Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Odyoloji ünitesinde çalışan arkadaşlarıma, B12 vitamini eksikliği olan hastaları bulmamda yardımcı olan değerli arkadaşım Uzm. Ody. Figen Karakoyun'a, Bu zor süreçte maddi ve manevi desteğini esirgemeyen değerli eşim Elif Karatekin ve sevgili çocuklarım Havin, Berzan ve ağabeyim Mutluk Karatekine teşekkür ederim.

26.10.2015

Deniz KARATEKİN

ÖZET

Amaç: Vitamin B12 eksikliğine bağlı olarak santral sinir sisteminde değişiklikler görülmektedir. Buna bağlı olarak B12 vitamin eksikliğinin vestibüler sisteme etkisi olup olmadığını VEMP ile değerlendirmek.

Materyal ve Metod: Çalışmaya vitamin B12 eksikliği olan 35 kişi (16 kadın, 19 erkek), kontrol grubu olarak herhangi bir işitme ve denge problemi olmayan vitamin B12 düzeyi normal 35 kişi (18 kadın, 17 erkek) katılmıştır. Vitamin B12 eksikliği olanların yaşları 18-45 arasında değişmekte olup, ortalama $27\pm 8,6$ 'dır. Kontrol grubunun yaşları ise 18-42 arasında ve ortalama $28\pm 9,8$ 'dir. Hastaların 500 Hz tone burst uyaran kullanılarak P1 ve N1 dalga latans ve amplitüdüleri değerlendirilmeye alınmıştır.

Bulgular: 500 Hz tone burst uyaran ile 100 dBnHL şiddet seviyesinde vitamin B12 eksikliği olan ve normal grup arasında istatistiksel olarak P1 ve N1 dalga latans ve amplitüd değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

Sonuç: Vitamin B12 eksikliği santral sinir sistemini etkilemesine rağmen VEMP testinde normal bulgular elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre vitamin B12 eksikliğinde VEMP arkını oluşturan sakkülüs, inferior vestibüler sinir, lateral vestibüler çekirdek ve medial vestibüler yolun etkilenmediği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Vitamin B12, VEMP, Vestibüler sistem

ABSTRACT

Assessment of the Vestibular Evoked Myogenic Potential (VEMP) Test in Vitamin B12 Deficiency

Purpose: Changes in the central nervous system are observed due to vitamin B12 deficiency. In connection with this, the present study aims to assess whether vitamin B12 deficiency has an effect on the balancing system by using the VEMP test.

Material and Method: 35 individuals (16 females, 19 males) with vitamin B12 deficiency and as a control group, 35 individuals (18 females, 17 males, without any hearing or balance problems) participated in the study. The ages of the individuals with vitamin B12 deficiency ranged between 18 and 45, with a mean of 27 ± 8.6 . The ages of the individuals in the control group were between 18 and 42, with a mean of 28 ± 9.8 . The P1 and N1 wave latencies and amplitudes of the participants with vitamin B12 deficiency and with normal hearing were evaluated using 500 Hz tone burst stimulus.

Findings: No statistically significant change was observed between the group with vitamin B12 deficiency and the normal group in the P1 and N1 wave latencies and amplitudes at 500 Hz tone burst stimulus and 100 dBnHL intensity level.

Conclusion: Although vitamin B12 deficiency affects the central nervous system, normal findings were obtained in the VEMP test. According to these results, it is maintained that in vitamin B12 deficiency, the saccule, the inferior vestibular nerve, lateral vestibular nucleus and medial vestibular tract that make the VEMP arc is not affected.

Key Words: Vitamin B 12, VEMP, Balance

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. VİTAMİN B12	3
2.2. VİTAMİN B12 VE YAPISI.....	3
2.3. VİTAMİN B12’NİN METABOLİZMASI VE FONKSİYONLARI	4
2.4. VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ	5
2.5. VESTİBÜLER SİSTEM	5
2.6. VESTİBÜLER SİSTEMİN ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ.....	6
2.7. SANTRAL VESTİBÜLER SİSTEM.....	12
2.8. CERVİKAL-VESTİBULAR EVOKED MYOGENİK POTENTIAL (c-VEMP) TESTİ	14
2.8.1. VEMP Kayıt Parametreleri.....	19
3. MATERYAL VE METOD	21
3.1. ÇALIŞMA GRUBU	21
3.2. ÇALIŞMAYA KABUL KRİTERLERİ	21
3.3. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKILMA KRİTERLERİ	21
3.4. VEMP PARAMETRELERİ	22
3.5. ODYOLOJİK DEĞERLENDİRMELER.....	23
3.5.1. İmmitansmetrik ölçümler	23
3.5.2. Saf Ses Odyometri.....	23
3.6. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	23

4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	32
KAYNAKLAR	33
EK.....	40
ETİK KURUL ONAYI.....	40

KISALTMALAR

CUBAM	: Cubilin ve Amnionless
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EMG	: Elektromyogram
IAC	: Industrial Acoustics Company
IF	: İnsriktir Faktör
LVA's	: Large Vestibüler Aquaduct Sendromu
MLF	: Medial Longitüdüinal Fasikül
MS	: Multiple Skleroz
RNA	: Ribonükleik asit
SKM	: Sternokleidomastoid Muskulus
SSKDs	: Süperior Semisirküler Kanal Dehissans Sendromu
SSO	: Saf Ses Ortalaması
VEMP	: Vestibular Evoked Myogenic Potential
vHIT	: Video Head İmpulse Test
VKR	: Vestibülokolik Refleks
VNG	: Videonistagmografi
VNG	: Videonistagmografi
VOR	: Vestibülooküler Refleks
VSR	: Vestibülospinal Refleks

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. VEMP Parametreleri.....	22
Tablo 2. Sağ Kulak P1 Latans Değerleri	25
Tablo 3. Sağ Kulak N1 Latans Değerleri.....	26
Tablo 4. Sol Kulak P1 Latans Değeri	26
Tablo 5. Sol Kulak N1 Latans Değeri.....	27
Tablo 6. Sağ Kulak P1 Amplitüd Değerleri.....	27
Tablo 7. Sağ Kulak N1 Amplitüd Değerleri	27
Tablo 8. Sol Kulak P1 Amplitüd Değerleri	28
Tablo 9. Sol Kulak N1 Amplitüd Değerleri.....	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Vitamin B12 Kimyasal Yapısı.....	4
Şekil 2. Kulak Yapısı.....	6
Şekil 3. Semisirküler Kanallar.....	7
Şekil 4. Periferik Vestibüler Sistemin Anatomik Yapısı.....	8
Şekil 5. Vestibüler Sistemde Semisirküler Kanalda Algılayıcı Organeller.....	9
Şekil 6. Santral Vestibüler Sistem.....	13
Şekil 7. c-VEMP Arkının Şematik Görünümü.....	15
Şekil 8. Normal sağlıklı bireylerde gözlenen bifazik VEMP dalga formu.....	17
Şekil 9. Kontrol grubuna ait VEMP dalga formu.....	24
Şekil 10. B12 vitamin eksikliği olan hastanın VEMP dalga formu.....	25

1. GİRİŞ

Suda çözünen vitaminlerin aksine B12 vitamini böbrekte, karaciğerde ve diğer dokularda depolanabilmektedir. Vitamin B12'den fakir diyetle beslenenlerde veya intrinsek faktör sentez eksikliği olanlarda yaklaşık olarak 5-6 yıla kadar B12 semptomları gelişmemektedir. Vitamin B12 eksikliğinin klasik bulgusu pernisiyöz anemidir. Ancak B12 eksikliğinde ilk olarak beyin ve sinir dokusu etkilenebilmektedir.

Vitamin B12 eksikliğinde sinir hücrelerinin fonksiyonları bozulabilir. Bu durum yaşlılarda oldukça yaygındır ve bu yaş grubunda depresyonun temel nedenlerinden biridir. Vitamin B12 eksikliğinde anemi ve nörolojik bulgulara ek olarak, dil kırmızı renklidir ve papillalarında silinme vardır.

Vitamin B12 eksikliğinin belirlenmesinde serumda kobalamin miktarını ölçülür ya da idrarda veya serumda metilmalonik aside bakılır. Ek olarak serum homosistein ölçümü de vitamin B12 ve folik asit seviyesi hakkında bilgi vermektedir. Şiling testi ile intrinsek faktör salınımında bozukluk olup olmadığını anlamak mümkündür. Bu testte, ağızdan radyoaktif vitamin B12 vitamini alınmakta ve idrarla atılıma bakılmaktadır. Düşük yada normal idrarla atılım, intrinsek faktör eksikliğine bağlı olarak, B12'nin emiliminin bozulduğunu göstermektedir.

Yaşlılarda vitamin B12 seviyesi azalmaktadır. 65 yaş üstünde vitamin B12 eksikliği oranı %3-42 arasında saptanmıştır. Erken tanı geriatrik popülasyonda çok önemlidir. Vitamin B12 eksikliği kolayca tedavi edilebilir bir durumdur. Tedavi edilmediği takdirde ise nörolojik ve zihinsel bozukluklara neden olabilmektedir (Kiebertz, Giang, Schiffer, 1991).

Vitamin B12, sinirsel aktivitenin dengelenmesinde görevlidir. Miyelin ve hücre membran proteinlerinin metilasyonu için zorunlu bir kofaktördür. Vitamin B12 eksikliğinde; demiyelizasyon, aksonal dejenerasyon ve nöron ölümüne bağlı olarak nörolojik sorunlar oluşmaktadır.

Vitamin B12 eksikliği sinirsel aktiviteye zarar vermesine rağmen denge sistemi ile ilgili literatürde yapılan çalışmalar çok fazla değildir. Bu nedenle vitamin B12 eksikliği araştırılması gereken konulardan biridir.

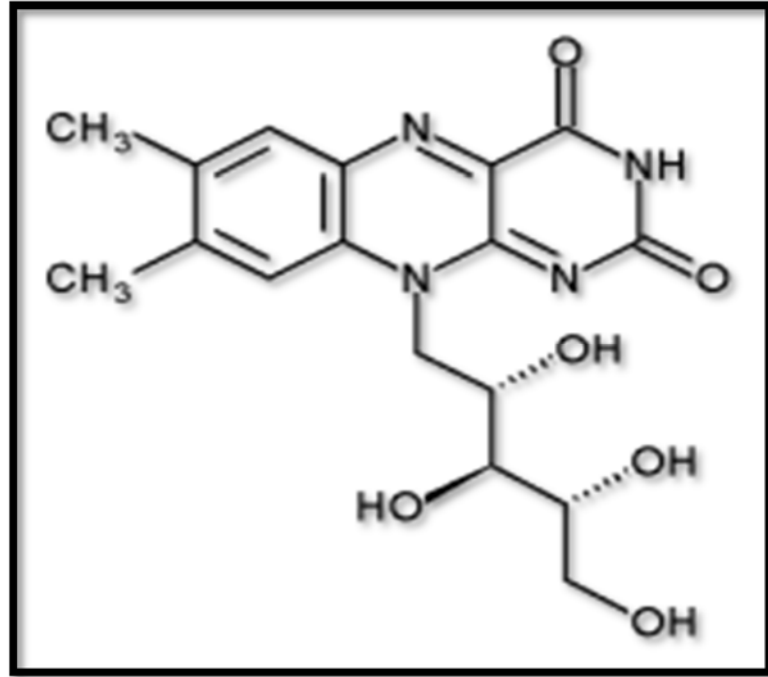
2. GENEL BİLGİLER

2.1. VİTAMİN B12

Vitamin B12 ya da kobalamin, özellikle hayvansal gıdalarda (kırmızı et) bulunur. Yiyeceklerle vücuda alınan kobalamin proteine bağlıdır. Mide asidi ve pepsin ile proteinden ayrılarak tükürük ve gastrik sekresyonlardaki haptokorrine bağlanır. Vitamin B12'nin serbest hale gelebilmesi için haptokorrin-kobalamin kompleksindeki kobalamin pankreatik proteazlarla ilişki içerisinde olması gerekir. Mideden salgılanan intrinsik faktöre proksimal ileumda bağlanır. Kobalamin-intrinsik faktör kompleksi ileum mukoza hücreleri üzerinde bulunan cubilin ve amnionless (CUBAM) reseptörleri ile hücre içine alınır. Dokularda ise kimyasal reaksiyonlar için gereken adenozyilkobalamin ve metilkobalamine dönüştürülür.

2.2. VİTAMİN B12 VE YAPISI

Vitamin B12 mikro organizmalar tarafından sentezlenir ve yapısında kobalt iyonu bulunur. Suda eriyen vitamin B12 1355.42 dalton molekül ağırlığına sahip olup kırmızı renkli bir moleküldür (Watkins, Whiteheat, 2009). Vitamin B12 merkezinde bulunan kobalt atomu ve bunun etrafını saran tetrapireol halkalardan ve yan zincirlerden oluşur (Şekil 1) (Maralcan, Ellidokuz, 2004). Kobaltı yapıya bağlayan korrin halka sistemidir. Kobalaminler kobalta bağlı olan farklı yan zincirleri ile birbirlerinden ayrılırlar (Davis, 1985).



Şekil 1. Vitamin B12 Kimyasal Yapısı

2.3. VİTAMİN B12'NİN METABOLİZMASI VE FONKSİYONLARI

Vitamin B12 vücutta iki önemli tepkimede koenzim olarak görev yapmaktadır (Watkins, 2009). Vitamin B12, emilim ve taşınmasını kolaylaştıran insriktir faktör (IF), transkobalamin-II ve haptokorrinler gibi kobalamin bağlayıcı proteinlere sahiptir (Snow, 1999; Monsen, Refsum, Markestad, 2003). Transkobalamin adı verilen ve I, II, III olarak alt grupları bulunan üç tane protein vardır. Gastrik sıvı dahil çoğu vücut sıvılarında bulunan transkobalamin I, yalancı artmış vitamin B12 düzeylerine neden olmaktadır. Transkobalamin II, plazmada bulunur ve vitamin B12'yi hücre membranlarındaki reseptörlere taşır (Wickramasinghe, Ratnayaka, 1994). İnsan vücudunda vitamin B12 depolarının günde yaklaşık %0.1-0.2'si tüketilmektedir (Adkins, Lönnerdal 2003).

2.4. VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ

Malabsorbsiyon sendromları ve nutrisyonel eksiklik Vitamin B12 eksikliğinde görülebilmektedir (Snow, 1999). B12 vitamini hayvansal ürünler kaynaklıdır ve DNA, RNA ve protein biyosentezinde görev alır (Rasmussen, Fernhoff, Scanlon, 2001).

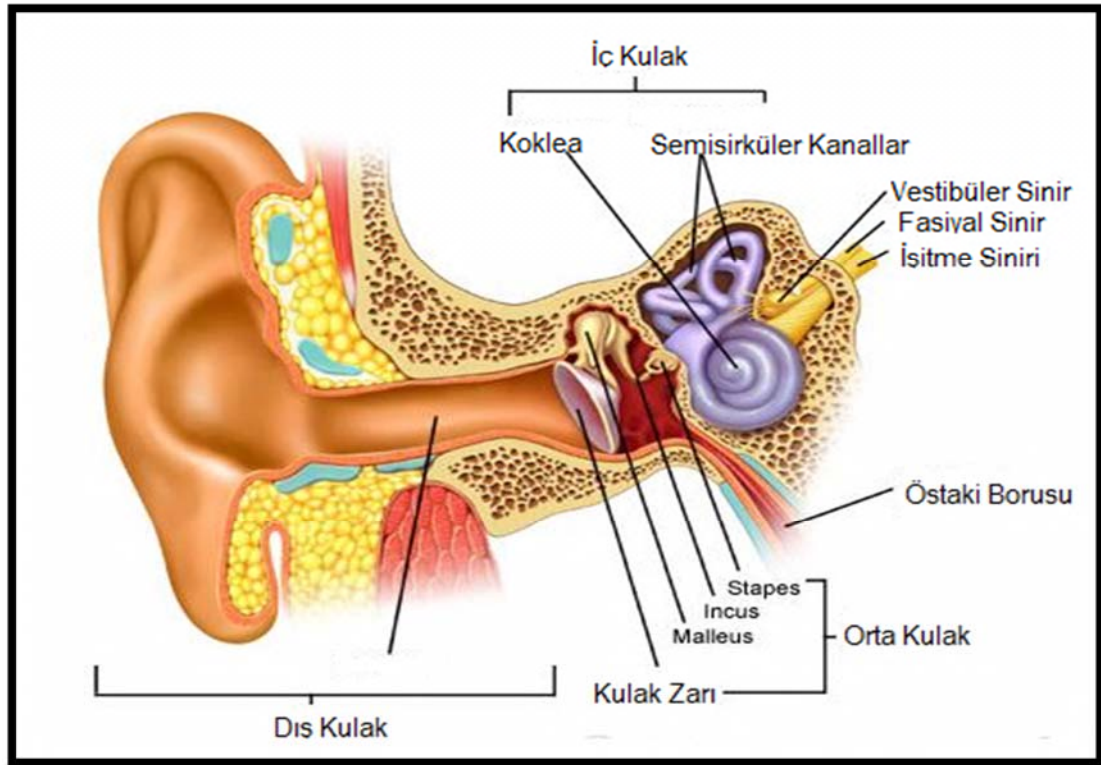
Gelişmekte olan ülkelerde vitamin B12 vitamin eksikliği çok ciddi bir sağlık problemidir ve prevalansının %40'ın üzerinde olduğu raporlanmıştır (McLean, Allen, Neumann, 2007; Demir, Koc, Ustyol, 2013).

Vitamin B12 eksikliğinde nörolojik ve hematolojik değişiklikler görülmektedir. En yaygın olarak görülen hematolojik değişim megoblastik anemidir (Rasmussen, Fernhoff, Scanlon, 2001). Aynı zamanda hematolojik etkilere ek olarak nervus sistem için de önemli bir vitamindir (Shane, 2008). Nörolojik değişimler hematolojik değişimlere neden olmaktadır (Rasmussen, Fernhoff, Scanlon, 2001).

Kobalamin eksikliği miyolopati, nöropati, sinirlilik, kuvvetsizlik, hipotoni, sensör kayıplar, tendon refleks kaybı, hareket bozuklukları, paralizler, gelişim geriliği, zihinsel değişimler ile bebek ve çocuklarda koma durumlarına neden olmaktadır (Rasmussen, Fernhoff, Scanlon, 2001; Dror, Allen, 2008; Glaser, Girschick, Schropp, 2015; Strand, Taneja, Ueland, 2013; Pepper, Black, 2011).

2.5. VESTİBÜLER SİSTEM

Beş duyu organımızdan birisi olan kulak, işitme ve denge fonksiyonlarını yerine getirmektedir ve dış, orta ve iç kulaktan oluşmaktadır. Dış, orta, iç kulaktaki koklea işitme ile ilgilidir. İç kulakta bulunan utrikul, sakkul ve 3 adet semisirküler kanallar ise denge sistemi ile ilgilidir (Şekil 2).



Şekil 2. Kulak Yapısı

(<http://forwardthinkingpt.com> 2012/07/09/ vestibular-rehabilitation-how-learning-about-inner-ear-strengthening-breathed-life-into-a-dead-therapist-part-1).

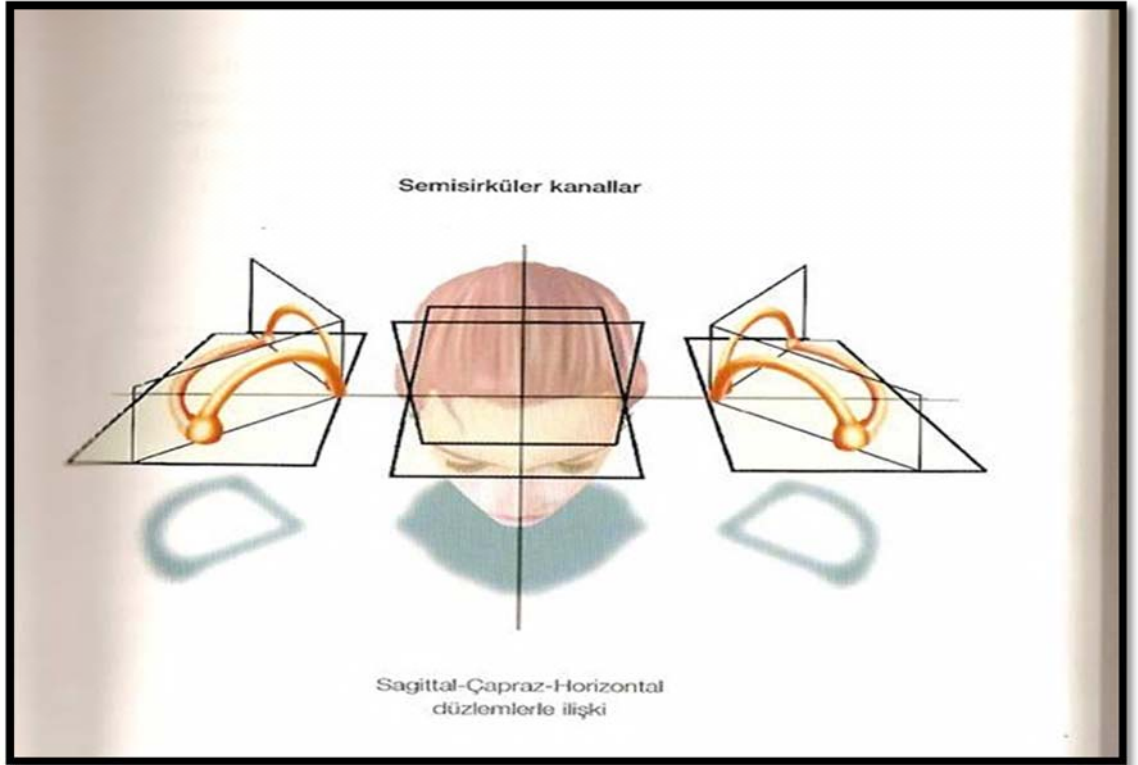
2.6. VESTİBÜLER SİSTEMİN ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Vestibüler sistem bir denge organı olup denge başlıca;

- ✓ Vestibüler sistem,
- ✓ Görsel sistem ve
- ✓ Proprioseptif sistem tarafından sağlanır.

Santral sinir sistemi, periferik organlardan gelen bilgileri çözer, birleştirir ve sonra gerekli reflekslerle dengeyi sağlar (Akyıldız 1998). Vestibüler sistem periferik ve santral vestibüler sistem olarak iki bölümden oluşmaktadır. Vestibüler sistem periferik bölüm utrikul, sakkul, semisirküler kanallar (lateral, posterior, anterior), vestibüler sinir ve vestibüler gangliondan oluşur. Santral vestibüler sistem ise; medial, lateral, süperior ve inferior olmak üzere 4 tane vestibüler nükleus, ikincil nöronlar ve bunların bağlantılarından meydana gelir.

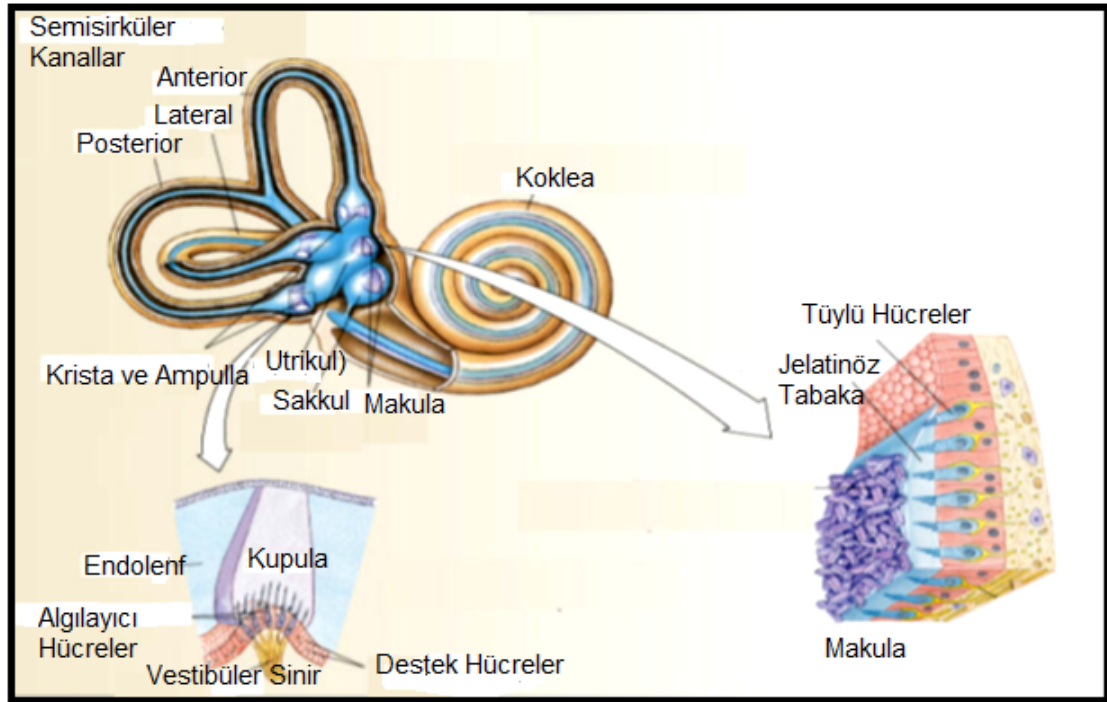
Periferik sistemde bulunan semisirküler kanalların içerisinde endolenf bulunur. Endolenf potasyum (K^+) yönünden zengin ve sodyum (Na^+) yönünden fakir bir sıvıdır. Semisirküler kanallar her 3 planı temsil edecek şekilde birbirleriyle dik açı oluşturan düzlemler üzerinde bulunurlar ve açısız hareketleri algılamada yardımcı olurlar (Akyıldız 1998) (Şekil 3).



Şekil 3. Semisirküler Kanallar

(<http://kbb.uludag.edu.tr/seminervestibulerrehabilitasyon.htm>).

Utrikül ve sakkülde makula adı verilen algılayıcı organeller mevcuttur. Utriküldeki makula yatay düzlem üzerinde; sakküldeki makula ise dikey plandaki hareketleri algılamaktadır. Makulalar, içinde otolit adı verilen ve içerisinde kalsiyum karbonat kristallerinin bulunduğu jelatinöz bir tabaka ile örtülüdür (Susin, Ünlü, 2004; Akyıldız, 1998). Makulada bulunan binlerce tüy hücresinden jelatinöz tabakanın içine silyalar uzanır. Bu tüy hücreleri vestibüler sinirin duysal aksonlarıyla sinaps yaparlar (Şekil 4).

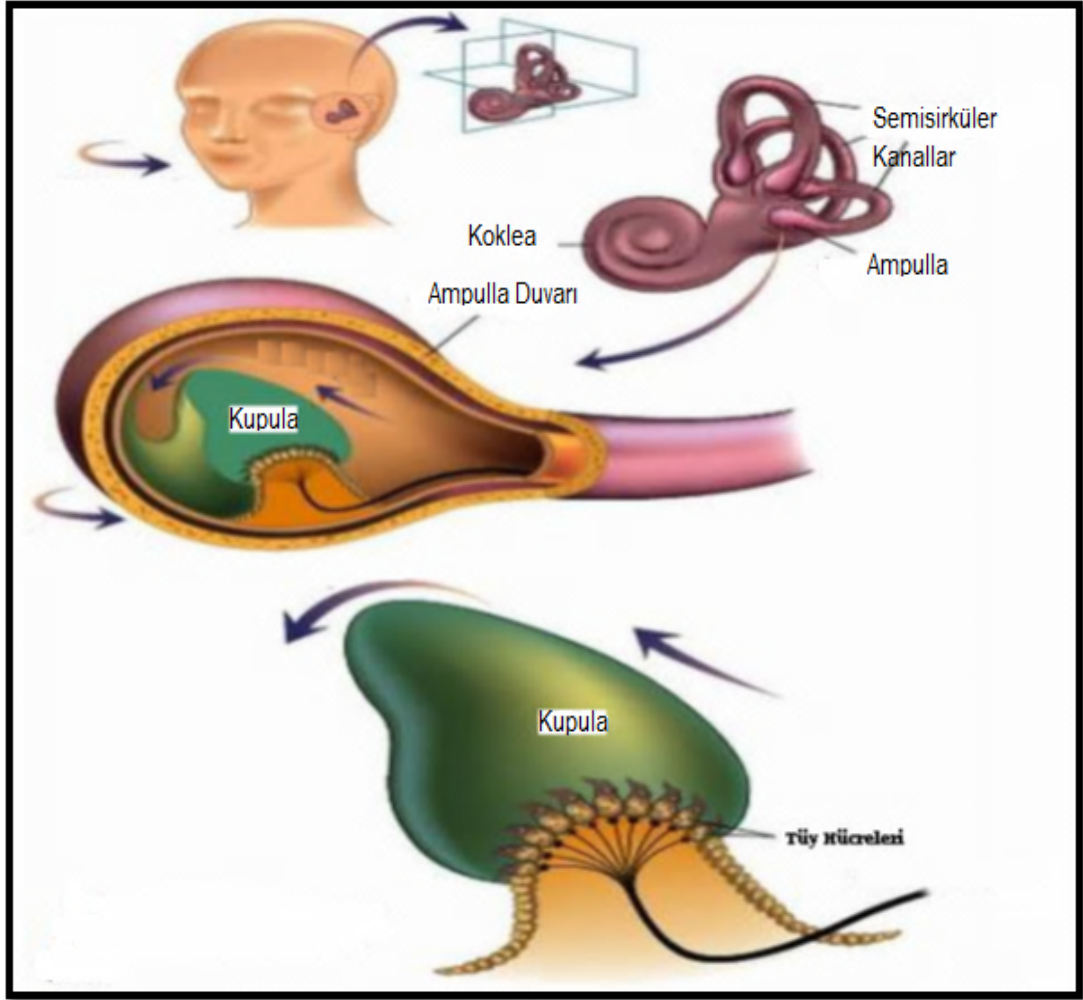


Şekil 4. Periferik Vestibüler Sistemin Anatomik Yapısı

(<http://subject-zero.com/the-science-of-balance/>).

Vestibüler sinir, sekizinci kranial sinir olan vestibulokoklear sinirin denge ile ilgili olan dalıdır. Periferik uzantısı süperior ve inferior olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Süperior vestibüler sinire, utrikul ile anterior ve lateral kanallar, inferior vestibüler sinire ise sakkul ve posterior semisirküler kanallar bağlıdır. Vestibüler sinirin merkezi uzantıları ise medulla ve ponsta bulunan 4. vestibüler çekirdekte sonlanırlar (Zileli, Baysal, 1985).

Semisirküler kanallardaki algılayıcı organeller açısız hızlanma ve yavaşlamaya verdikleri cevapla endolenfin ve tüylü hücrelerin hareketlenmesine neden olmaktadır. Utrikul horizontal plandaki doğrusal hızlanmaya cevap verir. Sakkul ise titreşim tarzındaki uyarılarla dikey plandaki doğrusal hızlanmaya cevap vermektedir (Şekil 5).



Şekil 5. Vestibüler Sistemde Semisirküler Kanalda Algılayıcı Organeller

Vestibüler sistemin primer fonksiyonu dengeyi sağlamak ve bakışı stabil hale getirmektir. Görsel ve somatosensöriyel kaynaklı bilgilendirme hareketler sırasında değişirken, vestibüler referans olan yer çekim gravitesi değişmez. Vestibüler sensöriyel organlar olan semisirküler kanal ve otolit organlar gravitedeki değişiklikler ve baş hareketlerine duyarlıdır. Vestibüler organlar iki primer refleks arki ile enformasyon geliştirirler; vestibülookuler refleks ve vestibülospinal refleks.

Vestibülooküler refleks; Baş hareketi ile koordine düzgün konjuge göz hareketi sağlar. Böylece gözler çevreye göre sabit kalırken retinadaki imajları da sabitlenir. Vestibülookuler refleks başın önden arkaya gidip gelme, rotasyon ya da

bunların kombinasyonu gibi tüm hareketlerinde gözün bakışını sabit tutmada rol oynar. Her iki taraftaki semisirküler kanallar ve otolit organ dinamik VOR da rol alırken, statik VOR da sadece otolit aktivite yer almaktadır. Her bir semisirküler kanal kendi planında olacak şekilde iki ekstra okuler kası innerve eder. Aynı tarafı aktive ederken diğer planda relaksasyona yol açar.

Ewald kanunları;

- ✓ Göz ve baş hareketleri, endolenf hareketlerinin meydana geldiği kanal düzleminde ortaya çıkar.
- ✓ Lateral yarım daire kanalları için ampulopedal akım (utrikule doğru) ampullofugal (utrikulden uzaklaşan) akıma göre daha şiddetli yanıt doğurur.
- ✓ Vertikal kanallar için ise etkili akım ampullofugal akımdır.

Ampullada kupular hareketin oluşması için geçen süre 3 msn'dir. Semisirküler kanal ampullasında kupula orijinal pozisyonuna 6-8 msn de döner. Deneysel çalışmalarda nistagmusun yavaş fazının kaybolmasının 12-15 msn sürdüğü görülmüştür. Bu aradaki farkın santral sinir sisteminden kaynaklandığı düşünülmektedir (hız depolama mekanizması). Bu mekanizmanın düşük frekanslı uyarılarda sistemin spektrumunu genişleterek alıcının duyarlılığını arttırdığı düşünülmektedir (Goebel, Hanson, 1997). Saniyede 2-3 derecelik kayış retinada görsel keskinliği bozacaktır. Baş hareketi hızı ile göz hareketi hızı aynı olmalıdır (Tiliket, Shelhamer, Roberts, 1994). VOR latansı 16 msn'dir. Volanter göz hareketi latansı ise ideal koşullarda 70 msn'dir. Tahmin edilemeyen hedefler söz konusu olduğunda ise daha yavaş, yaklaşık olarak 200 msn'dir. Normal hayatımızda baş hareketleri frekansı 1.5-5 Hz arasındadır. Baş hareketi hızı ile göz hareketi hızı aynı olmalıdır. İki hız arasındaki fark en fazla 2 derece/sn olmalıdır. VOR 8 Hz kadar hareketleri yakalayabilir. Serebellum 1 Hz altındaki göz hareketlerini yakalar. Serebellum ancak sadece VOR ile 2 Hz üzerindeki hareketleri yakalayabilir (Leigh, Zee, 2006).

Horizontal VOR direkt eksitator projeksiyonu lateral semisirkuler kanal, medial vestibuler nukleus, assenden vestibuler trakt, medial longitudinal fasikül, ipsilateral medial rektus kasmotor nöronlarında sonlanır (Katz, 2009). Direkt eksitator yollardan bir diğeri de kontralateral abduzens nukleusa ve oradan lateral okuler kasa gider. Bu basit refleks arkı 3-4 nörondan oluşur.

Vertikal VOR; anterior kanal yukarı yavaş göz hareketi, posterior kanal aşağı yavaş göz hareketine yol açar. Anterior kanal eksitasyonu brankium konjuktivum ve ventral tegmentum yoluyla çıkarken, posterior kanal eksitasyonu medial longitudinal fasikulus yoluyla olur. Böylece kontralateral inferior oblik ve inferior rektus, ipsilateral superior rektus ve inferior oblik kaslar innerve olur. İndirekt yol bu kaslara pozisyonel bilgisini Cajal'ın intersitisyel nukleusu yoluyla ulaştırılır.

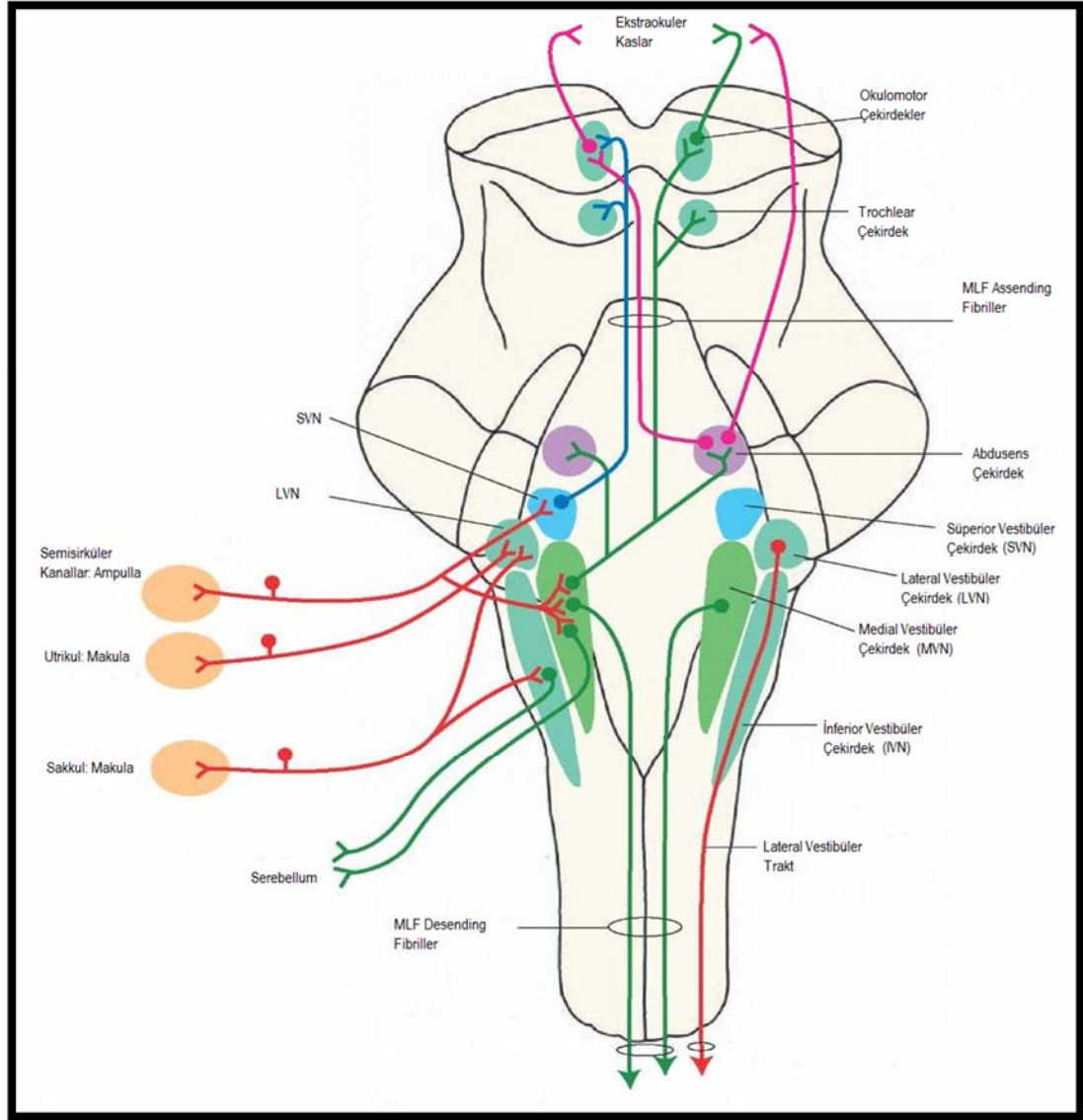
Anterior–Superior semisirkuler kanal; ipsilateral superior rektusu, kontralateral inferior oblik rektusu uyarır. Görevi gözün elevasyonu ve karşı tarafa torsiyonunu sağlamaktır. Posterior semisirkuler kanal; ipsilateral superior oblik, kontralateral inferior rektus kası uyarır. Görevi gözün depresyonu ve karşı tarafa torsiyonunu sağlamaktır. Bir diğeri deyişle, her iki anterior kanal baş aşağı giderken gözün yukarı dönüşü ile yukarı bakmayı sağlar. Her iki posterior kanal ise baş yukarı giderken gözün aşağı bakmasını sağlar. Yine anterior ve posterior kanallar uyarıldığında gözün karşı tarafa (kontralateral) dönüşünü sağlar.

Otolitokuler refleks; Makulalar ve ekstraokuler kaslar arasında disinaptik yol mevcuttur. Ancak, makulalar ve ekstraokuler kaslar arasındaki bağlantı hakkında semisirküler kanallar ile bağlantıya göre daha az bilgi mevcuttur. Latans bakımından semisirküler kanallarla farklılığı yoktur. Makulaların hem utrikul hem de sakkulde uyarımı vertikal ve vertikal rotatuar göz hareketine yol açar. Striolanın her bir labirente uyarımı diğeri gözde vertikal ve rotatuar harekete yol açar.

Vestibulospinal refleks; Postural değişimdeki dengeyi sürdürmemizi sağlar.

2.7. SANTRAL VESTİBÜLER SİSTEM

Superior, medial ve daha az olmak üzere lateral ve inferior vestibüler çekirdeklerden çıkan lifler, medial longitudinal fasikül (MLF) içinde seyrederek. Lifler, ekstraoküler kasları inerve eden somatik motor çekirdeklerle sinaps yaparlar (Zileli, Baysal, 1985). Bu yolla, vestibüler refleksi optik sisteme ait bazı refleksiyle birlikte baş ve gövde hareket ederken, gözlerin sabit cisimler üzerinde fikse olmasını sağlar. Buna vestibülooküler refleks (VOR) denir. Gözler retinadaki imajı sabitleyebilmek için başın aksi yönünde ve aynı hızla hareket ederler. Bu olay denge için gereklidir (Akyıldız, 1998). Vestibüler çekirdeklerden lateral ve medial vestibülospinal yol olarak 2 adet vestibülospinal yol çıkar. Lateral vestibülospinal yol medulla spinaliste sakral seviyeye, medial vestibülospinal yol ise servikal seviyeye uzanır. Bu yollarla inen uyarıcılar, gövdeyle ekstremitelerin ekstansör kaslarının tonusunu güçlendirerek; yer çekimine karşı ayakta durmayı sağlarlar. Vücudun hareketleriyle birlikte düşmenin önlenmesi, başın dengeli hareketi ve postüral stabilitenin korunması için, dengeleyici vücut hareketlerini organize eden bir refleks meydana getirirler. Buna vestibülospinal refleks (VSR) adı verilir. Bu refleksin vücudun ve başın dik konumunu koruyucu bir işlevi vardır. Vestibüler sistemin bir diğer refleks vestibülokolik refleks (VKR)'dir. Bu reflekste, bir kişi başı serbest bırakılarak hiç beklenmedik bir sırada bir yöne doğru döndürülürse baş ilk pozisyonunu muhafaza etmek ister. Vestibüler sistem semisirküler kanallardan başlayıp boyun kaslarına uzanan bir refleksle başı eski pozisyonuna getirir (Şekil 6) (Zileli, Baysal, 1985; Hain, Helminski, 2007).



Şekil 6. Santral Vestibüler Sistem

(<http://what-when-how.com/neuroscience/auditory-and-vestibular-systems-sensory-system-part-3/>)

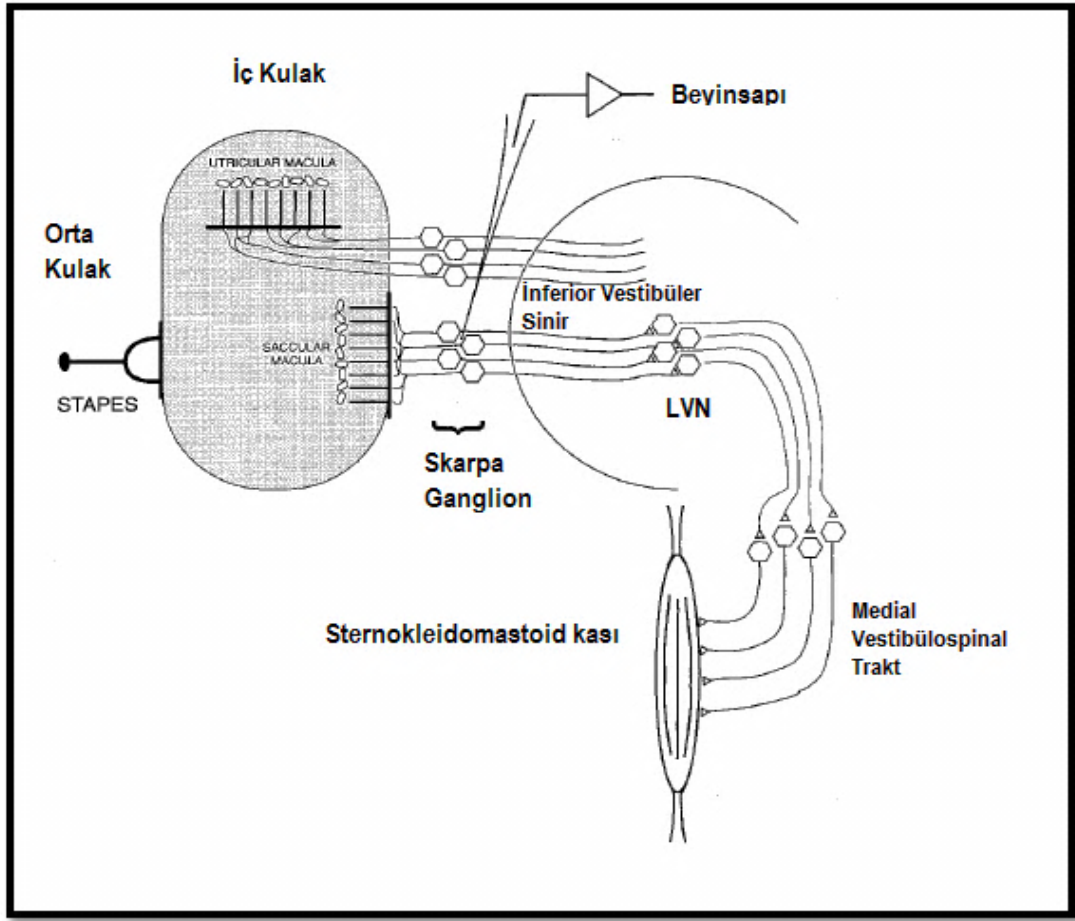
Vestibüler sistem tarafından algılanan baş hareketleri yine bu sistem aracılığı ile santral sisteme iletilir. Vestibüler sisteme gelen uyarılar algılayıcı organeller vasıtasıyla biyolojik sinyallere çevrilir ve bu şekilde iletim sağlanır. Baş hareketleri sırasında normal bakışı stabil hale getirerek objelerin retina üzerinde sabitlenmesi sağlanmış olur (Hain, Helminski, 2007).

2.8. CERVİKAL-VESTİBULAR EVOKED MYOGENİK POTENSİYEL (c-VEMP) TESTİ

Bicford ve ark.'ı 1964 yılında yaptıkları çalışmada klik uyararı kullanarak servikal kaslarda Elektromyogram (EMG) cevaplarını ölçmüşlerdir. EMG bulgusunun sensörinöral tip işitme kaybı olan kişilerde elde edilmesine karşın, labirent fonksiyonunu kaybetmiş kişilerde gözlenmemesine bağlı olarak bu kas cevabının vestibüler sistem kaynaklı olduğu sonucuna varmışlardır. Daha sonra ise inferior vestibüler sinir aracılığıyla iletilen sakküler liflerin lateral vestibüler çekirdek ve medial vestibüler yol ile servikal kasları innerve ettiği bulunmuştur (Ceylan, Bektaş, 2005).

VEMP testi son yıllarda yaygın olarak kullanılan elektrofizyolojik ölçüm yöntemlerinden birisidir. Sakkül kaynaklı olduğu düşünülen VEMP, kasılmış sternokleidomastoid (SKM) kasının yüksek şiddetli klik ve tone burst uyararı karşısında gösterdiği davranımın elektrotlar ile kısa latanslı elektromiyogram kayıdır (Derinsu, İsgenderova Baş, Akdaş, 2009;Akin, Murnane, Proffitt, 2003).

Vestibüler sistemin değerlendirilmesinde videonistagmografi (VNG), kalorik test ve yatak başı testleri kullanılmaktadır. Kalorik ve VNG testlerinin uygulamasındaki güçlükler nedeniyle VEMP vb. testlerin kullanımı önem kazanmıştır. VEMP testi ile iç kulaktan beyin sapı seviyesine kadar bilgi alınabilmektedir. VEMP testinde ses uyararının sakkülü uyarmasından sonra, inferior vestibüler sinir, lateral vestibüler çekirdek, medial vestibulospinal trakt ve sternokleidomastoid kastan elde edilen tonik bir aktivasyonun ölçümüdür (Hain, Helminski, 2007) (Şekil 7).



Şekil 7. c-VEMP Arkının Şematik Görünümü

(Hain, Helminski, 2007).

Sakkül, iç kulak ve semisirküler kanallar arasında olup, içerisinde endolenf bulundurmaktadır. Sakküldeki endolenf makula üzerinde bulunan silyaları uyararak aksiyon potansiyeli oluşturmaktadır. Dış ortamdan gelen ses iç kulakta elektriksel sinyallere dönüştürülmektedir. Bu esnada skala mediada bulunan endolenfte titreşerek sakküldeki endolenfide titreştirir. Bu şekilde işitme ve denge arasındaki bağlantı sağlanmaktadır. Sakkül orijinli refleksin afferent yolları inferior vestibüler sinir, efferent yolları ise vestibulospinal yol olarak geçmektedir (Zagolski, Jurkiewicz, 2006; Hain, Helminski, 2007).

VEMP testi son yıllarda özellikle Süperior Semisirküler Kanal Dehissans sendromu (SSKDs) ve Large Vestibüler Aquaduct Sendromu (LVAs) tanısında odyolojik test bataryasının önemli bir parçasını oluşturmaktadır. LVAs ve SSKDs

iletim komponenti gösteren sensörinöral tip işitme kayıplarındandır. Genellikle LVA sendromunda endolenfatik kanal ya da kesenin normalden daha geniş olması, SSKD sendromunda ise özellikle süperior semisirküler kanalın çatısında incelmeye ya da bir açıklığın olmasıdır. İşitme kaybına vestibüler şikayetlerin eşlik etmesi ayırıcı tanıda oldukça önemlidir. Ayrıca VEMP testi akustik tümör, vestibüler nörit, Meniere ve multiple skleroz (MS) gibi bazı patolojik durumlarda kullanılarak tanı koymada ölçüm tekniği olarak kullanılmaktadır (Colebatch, Halmagyi, 1992; Chihara, Iwasaki, Ushio, 2007).

VEMP testi yapılırken kullanılan uyaranlar çeşitlilik göstermesine karşın klik ya da tone burst uyaranlar kullanılmaktadır. Patko ve ark. (2003)'ün yaptıkları çalışmada VEMP testinde 500 Hz tone burst uyaran kullanılmasının klik uyarana göre daha güvenilir sonuçlar alınacağını ileri sürmüşlerdir. Murofushi ve ark. (1999)'ü, hem klik, hem de tonal uyaran ile VEMP testinde P1 ve N1 cevaplarının gözlenebileceğini belirtmişlerdir. Colebatch ve Halmagyi (1992) ise yüksek şiddetteki uyarana bağlı olarak VEMP uyaran tipine bağlı olmadan elde edilebileceğini vurgulamışlardır (Derinsu, İsgenderova Baş, Akdaş, 2009).

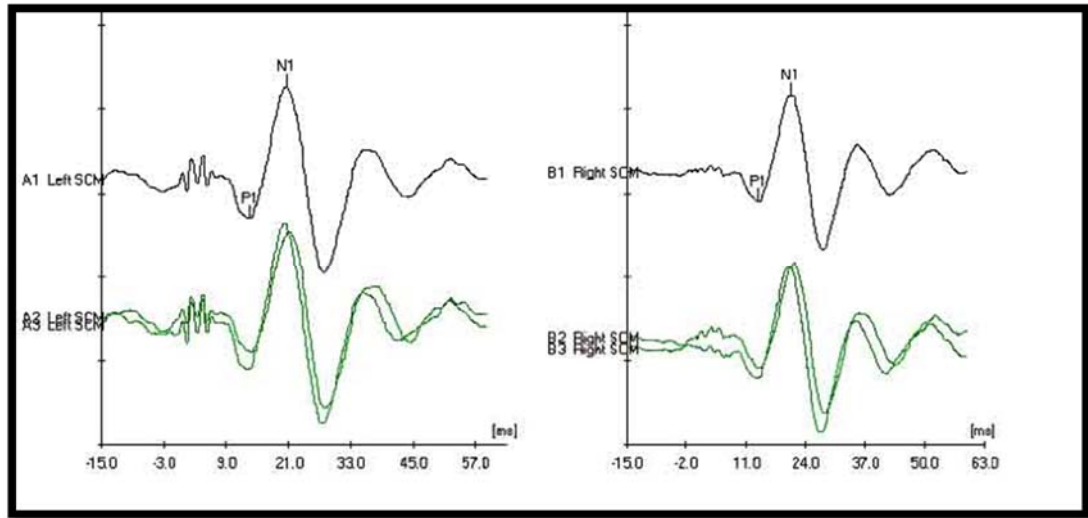
c- VEMP testi, vestibüler fonksiyon değerlendirmesinde rutin olarak yapılabilmektedir. Fakat bir takım zorlukları mevcuttur. Hastanın kooperasyonu ve SKM kasının yeterince kasılması gerekmektedir. Ayrıca iletim komponenti mevcut olan hastalarda elde edilememektedir. Özellikle hava yolu iletimi ile uyarı sağlanıyorsa hava-kemik aralığı olan hastalarda yanıt elde etmenin zor olabileceği akılda tutulmalıdır (Welgampola, Colebatch, 2005; Bath, Harris, McEwan, 1999).

c-VEMP testi yapılırken yüzeysel cilt elektrotları kullanılmaktadır. Aktif elektrotlar sağ ve solda simetrik olacak şekilde SKM'nin orta kısmına, referans elektrot sternum üst bitiş noktasına, toprak elektrot ise altına yerleştirilir. Klinik uygulamada farklılıklar görülse de sağlıklı bireylerde 500 Hz tone burst uyaranlar ile en iyi VEMP yanıtı elde edilir (Murofushi, Matsuzaki, Wu, 1999). Klik uyarı ile özellikle sakküler tüylü hücrelerin uyarıldığı, 500 Hz tone burst uyarı ile utriküler tüylü hücrelerinde sakküler tüylü hücreler kadar uyarılabildiği (Murofushi, Curthoys,

1999) buna karşılık kemik yollu iletilen sesin utriküler makuldaki afferentleri uyardığı ileri sürülmektedir (Curthoys, Kim, McPhedran, 2006).

En iyi VEMP yanıtı için optimum uyarı sıklığı (rate) 5.1 Hz'dir. Uyarı sıklığı arttıkça elde edilen yanıtların amplitüdü düşmekte ve bu durum özellikle 20 Hz'nin üzerinde daha belirginleşmektedir. Elde edilen VEMP amplitüdü SKM kontraksiyonu ile uyumludur. SKM kas kontraksiyonu için farklı pozisyonlarda oluşturulabilir. Hasta supin pozisyonda yatarken ya da oturur pozisyonda VEMP testi yapılabilmektedir.

c-VEMP testinde uyarı verilen kulak ile aynı taraftaki SKM'den elde edilen yanıtlar kaydedilir. Normal sağlıklı bir insanda beklenen yanıt bifazik bir yanıtır (Şekil 7).



Şekil 8. Normal sağlıklı bireylerde gözlenen bifazik VEMP dalga formu.

(<http://www.dizziness-and-balance.com/testing/vemp.html>)

İlk elde edilen pozitif pik yaklaşık 13 msn'de, negatif pik ise yaklaşık 23 msn'de gözlenir. Bu bifazik yanıt P1-N1 olarak adlandırılır. VEMP'te elde edilen dalgaların süresi kullanılan tekniklere göre değişkenlik gösterdiği için her kliniğin normal değerlerini oluşturması gerekmektedir. Murofushi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada klik uyarı ile 95 dBnHL şiddet seviyesinde bir uyarı ile P1 latansı

ortalama±standart sapma 11,8±0,86 ms ve N1 latansını ortalama±standart sapma 20,8±2,2 ms'de bulmuşlardır (Murofushi, Shimizu, Takegoshi, 2001). Lundy ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise P1 latansını 12-19 msn arasında ortalama 16,9 msn, N1 latansını 20-28 msn arasında ve ortalama 25,24 msn'de bulmuşlardır. Aynı çalışmada P1-N1 oranını 180,71 μ v olarak bildirilmişlerdir (Lundy, Zapala, Olsholt, 2008).

Amplitüd değeri kas tonusu ve uyarı şiddeti ile direkt ilişkili bulunmuştur (Colebatch, Halmagyi, Skuse, 1994). Amplitüd değeri kas kasılmasına bağlı olduğundan 50-100 μ v arasında olabilir. Elde edilen VEMP amplitüdüleri aynı hastada her iki taraf için farklı olabilir. Bu durum asimetri olarak ifade edilir. Farklı şekillerde tanımlanmış olsa da asimetri oranı hesaplaması aşağıda belirtildiği şekilde hesaplanmaktadır.

VEMP amplitüd oranlarındaki asimetri aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır.

$\%VEMP \text{ asimetri} = 100 (\text{Sağ Amplitüd} - \text{Sol Amplitüd}) / (\text{Sağ Amplitüd} + \text{Sol Amplitüd})$

Etkilenmiş tarafa göre; $\%100 \text{ VEMP asimetri} = 100x (\text{Etkilenmemiş Taraf Amplitüdü} - \text{Etkilenmiş Taraf Amplitüdü}) / (\text{Etkilenmemiş Taraf Amplitüdü} + \text{Etkilenmiş Taraf Amplitüdü})$ şeklinde hesaplanabilmektedir. Asimetri oranının $\%35$ 'in üzerinde olması anormal kabul edilmektedir (Lundy, Zapala, Olsholt, 2008; Escorihuela García, Llópez Carratalá, Orts Alborch, 2013).

Kliniklerde her ne kadar amplitüd değerlendirmeleri yapılsa da latans değerleri de önem arz etmektedir. Her kliniğin kendi normal değerlerini oluşturması ve normal değerlerin üzerindeki gecikmelerin patolojik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. P1 pik latansının N1 pik latansına göre daha iyi bir tekrar edebilir olduğu ve klinik değerlendirmenin bunun üzerinden yapılması gerektiği önerilmektedir (Murofushi, Shimizu, Takegoshi, 2001) Uzamış latans retrolabirintin

ya da santral bir hastalığın sonucu olabilir (Escorihuela García, Llópez Carratalá, Orts Alborch, 2013; Welgampola, Colebatch, 2005).

2.8.1. VEMP Kayıt Parametreleri

Uyarı şiddeti: VEMP yanıtları yüksek şiddet seviyelerinde gözlenmektedir. Normal bireylerde klik uyarı ile eşik seviyesi 85 dBnHL ya da daha yüksek şiddet seviyeleridir. 70 dBnHL şiddet seviyesine kadar eşğin elde edilebileceği bu değer altındaki eşik değerlerin patolojik olduğu düşünülmektedir (Colebatch, Day, Bronstein, 1998).

Uyarı frekansı: Normal bireylerde en iyi VEMP cevabı için en uygun akustik uyarının 500 Hz tone burst uyarı olduğu gösterilmiştir (Colebatch, Halmagyi, Skuse, 1994). Ancak Meniere hastalığı gibi endolenfatik hidropsun olduğu durumlarda 500 Hz uyarıya daha düşük yanıt elde edilmiş ve daha yüksek frekanslarda uyarı ile VEMP yanıtları elde edilmiştir (Rauch, Zhou, Kujawa, 2004).

VEMP testinde uyarı olarak tek taraflı ya da iki taraflı hava ve kemik yolu sesli uyarı, refleks çekici ile kafatasına vurarak uyarı ve galvanik uyarı tipleri kullanılabilir. Kullanılan uyarının tipine göre farklı yanıtlar elde edilebilmektedir. Hem sakkül hem de utrikul hava ve kemik yolu uyarı ile uyarılabilir (Curthoys, Vulovic, 2011). Ancak galvanik uyarı ile direkt olarak vestibüler siniri uyardığından akustik VEMP amplitütleri ile galvanik VEMP amplitütleri oranı labirintin ve retrolabirintin hastalıklarının ayırıcı tanısında kullanılabilir (Murofushi, Iwasaki, Ozeki, 2007). Normal bireylerde sakkülün SKM üzerindeki etkisinin tek taraflı olduğu (Colebatch, Halmagyi, 1992) ve c-VEMP'lerin ipsilateral dominant olduğu bildirilmiştir (Murofushi, Ochiai, Ozeki, 2004). İletim tipi işitme kayıplarında VEMP yanıtı elde edilmeyebilir. Ancak kafatasına tendon çekici ile vurarak ya da kemik yollu ses iletimi ile orta kulak by-pass edilip iç kulağa

yapılan direk uyarı ile bifazik kas yanıtı elde edilebilir (Halmagyi, Yavor, Colebatch, 1995; Brantberg, Tribukait, 2002). Kafatasına tendon çekici ile uyarı alın ya da mastoid alandan yapılabilir. Bu yöntemde sakkül dışındaki vestibüler yapılarda uyarılır ve kalibrasyon zordur.

Bu çalışmanın amacı; vitamin B12 eksikliği olan yetişkin bireylerde VEMP arkını değerlendirmektir. Özellikle sakkül, inferior vestibüler sinir ve lateral vestibüler çekirdeklerin fonksiyonlarının ölçümü ile vitamin B12 eksikliğinin etkilerini ortaya koymaktır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları kliniğinde yapılmıştır. Turgut Özal Üniversitesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 26/09/2014 tarihli 99950669/289 sayılı kararıyla etik onay alınmıştır. Çalışmaya katılan bireylere “Gönüllü Olur Formu” imzalatılmıştır.

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmaya B12 vitamin eksikliği olan 35 kişi (16 kadın, 19erkek), kontrol grubu olarak da vitamin B12 eksikliği olmayan 35 kişi (18 kadın, 17erkek) katılmıştır. B12 vitamin eksikliği olanların yaş aralığı 18-45 arasında olup ortalama $27\pm 8,6$, kontrol grubunda ise yaş aralığı 18-42 arasında olup ortalama $28\pm 9,8$ idi. Yapılan odyolojik incelemede tüm katılımcıların saf ses ortalamaları (SSO) normal sınırlarda elde edilmiştir.

3.2. ÇALIŞMAYA KABUL KRİTERLERİ

- ✓ Bilateral Tip A timpanogram ve ipsi-kontralateral refleksleri olanlar,
- ✓ Vitamin B 12 düzeyi 220 pg/ml'den az olanlar.

3.3. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKILMA KRİTERLERİ

- ✓ Kulakla ilgili herhangi bir cerrahi işlem geçirenler,
- ✓ İletim ve mikst tip işitme kaybı olanlar,
- ✓ Metabolik, sistemik ve nörolojik bir hastalığın olması,
- ✓ Tip B ve C timpanogramı olanlar,
- ✓ Vitamin B 12 düzeyi 220-940 pg/ml olanlar çalışma dışı bırakılmışlardır.

Bu çalışma için Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına başvuran serum vitamin B12 düzeyi cobas® C 501 cihazı ile ölçülen hastalar arasından retrospektif olarak < 200 pg/ml olduğu belirlenen bireyler tespit edilmiştir

Hastalara Kulak Burun Boğaz Muayenesinden sonra saf ses odyometri (Interacoustics Equinox AC 440 Audiometer Assens, Denmark), immitansmetrik inceleme, ipsilateral ve kontralateral akustik refleksler (Interacoustics AZ26 tympanometer Assens, Denmark) bakılmıştır.

Normal odyolojik bulgulara sahip hastalara VEMP (Interacoustics Eclipse EP25 Assens, Denmark) testi yapılmıştır. VEMP testinde Etymotic Research (ER-3A) insert kulaklıklar kullanılmıştır. Hastalar oturur pozisyonda iken, toprak elektrot, altına; aktif elektrot, sternokleidomastoid kasının orta kısmına; referans elektrotise sternokleidomastoid kasının sternum kısmına gelecek şekilde yerleştirildi. 500 Hz tone burst uyaran kullanıldı.

3.4. VEMP PARAMETRELERİ

VEMP testinde 500 Hz tone burst uyaran ile 100 dBnHL şiddet seviyesinde çift trase ile P1 ve N1 dalga latansları ve amplitüd değerlerine bakıldı.

Tablo 1. VEMP Parametreleri

Analiz zamanı	: 50 msn
Uyaran şiddet seviyesi	: 100 dBnHL
Filtreleme	: 33-1500 Hz
Kanal Sayısı	: 2
Averajlama	: 200 sweep
Uyaran tekrar sayısı (rate)	: 5.1 pps

3.5. ODYOLOJİK DEĞERLENDİRMELER

3.5.1. İmmitansmetrik ölçümler

İmmitansmetrik ölçümlerde Interacoustics AZ26 ve AT235H klinik timpanometreleri ile 226 Hz probe tone ve 85 dB SPL şiddetinde orta kulak basınçlarına ve akustik reflekslerine bakıldı. Otomatik olarak yapılan değerlendirmede +200 daPa ve -400 daPa arasında basınç uygulandı ve tüm katılımcıların timpanogram tipleri elde edildi. İpsilateral ve kontralateral akustik refleks eşikleri var/yok olarak değerlendirildi.

3.5.2. Saf Ses Odyometri

Saf ses odyometri testi için “Industrial Acoustics Company (IAC)” çift cidarlı sessiz kabinler kullanılmıştır. Saf ses ortalaması normal sınırlarda ≤ 20 dB içerisinde olanlar çalışmaya dahil edildi.

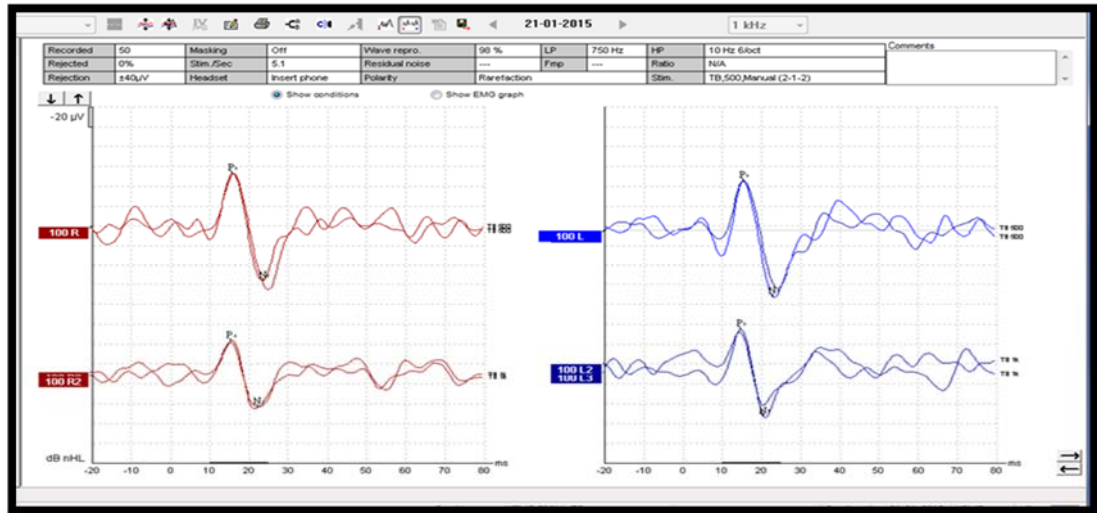
3.6. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows 16.0 software) paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, Medyan) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar %95’lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

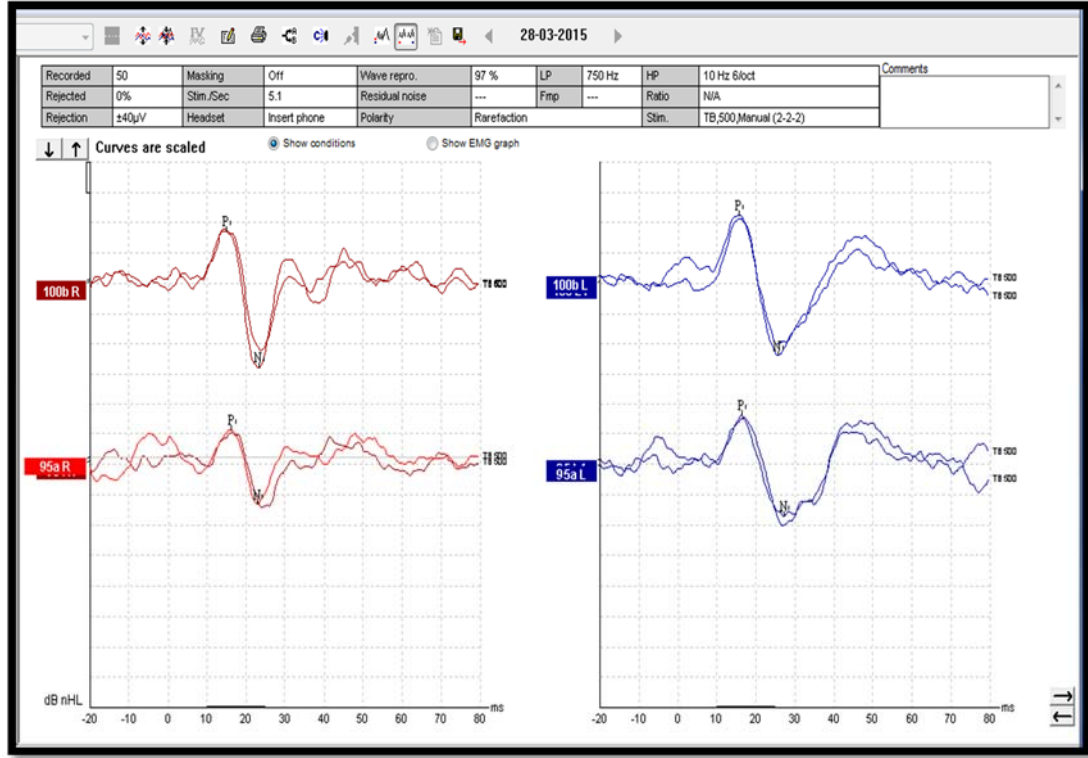
4. BULGULAR

Çalışmaya B12 vitamin eksikliği olan 35 kişi (16 kadın, 19 erkek), kontrol grubu olarak da vitamin B12 eksikliği olmayan 35 kişi (18 kadın, 17 erkek) katılmıştır. B12 vitamin eksikliği olanların yaş aralığı 18-45 arasında olup ortalama $27 \pm 8,6$, kontrol grubunda ise yaş aralığı 18-42 arasında olup ortalama $28 \pm 9,8$ idi

Bu çalışmada VEMP testi ile vestibüler sistem değerlendirmesi yapılmıştır. VEMP testinde 500 ve 1000 Hz tonal uyarılar kullanılmaktadır. VEMP eşiği yaptığımız örnek testlerde en iyi 500 Hz'de elde edildiği için bu uyarın çeşidi çalışmamızda kullanılmıştır. Vitamin B12 eksikliği olan hastaların P1 ve N1 latans ve amplitüdüleri kontrol grubu ile karşılaştırılarak B12 vitamin eksikliğinin vestibüler sisteme etkileri değerlendirilmiştir. Şekil 9'de kontrol grubundan Şekil 10'da B12 vitamin eksikliği olan bireylerden elde edilen örnek P1 ve N1 dalga formu gösterilmiştir.



Şekil 9. Kontrol grubuna ait VEMP dalga formu



Şekil 10. B12 vitamin eksikliği olan hastanın VEMP dalga formu

Çalışmaya katılan kontrol grubunun sağ kulaklarında P1 dalgasının ortalama latansı 13,35 msn, vitamin B12 eksikliği olan grubun ise P1 dalga latansı ortalama 13,48 msn olarak elde edilmiştir. Kontrol ve vitamin B12 eksikliği olan hasta grubunun P1 dalga latansının minimum ve maksimum değerleri Tablo 2’de gösterilmiştir. Ayrıca kontrol grubu ve B12 vitamin eksikliği olan grubun sağ kulaklarından elde edilen P1 dalga latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Sağ Kulak P1 Latans Değerleri

	Kontrol Grubu			B 12 Vitamin Eksikliği Olanlar			p değeri
	Min (msn)	Max (msn)	Ortalama (msn)	Min (msn)	Max (msn)	Ortalama (msn)	
P1Latansı	12,26	15,90	13,35	12,56	14,90	13,48	$p>0,05$

Çalışmaya katılan kontrol grubunun sağ kulaklarında N1 dalgasının ortalama latansı 23,32 msn, B12 vitamin eksikliği olan grubun ise N1 dalga latansı ortalama

23,18 msn olarak elde edilmiştir. Kontrol ve vitamin B12 eksikliği olan hasta grubunun N1 dalga latansının minimum ve maksimum değerleri Tablo 3’de gösterilmiştir. Ayrıca kontrol grubu ve vitamin B12 eksikliği olan grubun sağ kulaklarından elde edilen N1 dalga latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Sağ Kulak N1 Latans Değerleri

	Kontrol Grubu			B 12 Vitamin Eksikliği Olanlar			p değeri
	Min (msn)	Max (msn)	Ortalama (msn)	Min (msn)	Max (msn)	Ortalama (msn)	
N1Latansı	22,66	24,78	23,32	22,50	25,38	23,18	$p>0,05$

Çalışmaya katılan kontrol grubunun sol kulaklarında P1 dalgasının ortalama latansı 13,42 msn, vitamin B12 eksikliği olan grubun ise P1 dalga latansı ortalama 13,56 msn olarak elde edilmiştir. Kontrol ve vitamin B12 eksikliği olan hasta grubunun P1 dalga latansının minimum ve maksimum değerleri Tablo 4’de gösterilmiştir. Ayrıca kontrol grubu ve vitamin B12 eksikliği olan grubun sol kulaklarından elde edilen P1 dalga latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Sol Kulak P1 Latans Değeri

	Kontrol Grubu			B 12 Vitamin Eksikliği Olanlar			p değeri
	Min (msn)	Max (msn)	Ortalama (msn)	Min (msn)	Max (msn)	Ortalama (msn)	
P1 latans	12,76	15,20	13,42	12,17	15,36	13,56	$p>0,05$

Çalışmaya katılan kontrol grubunun sol kulaklarında N1 dalgasının ortalama latansı 24,86 msn, vitamin B12 eksikliği olan grubun ise P1 dalga latansı ortalama 24,18 msn olarak elde edilmiştir. Kontrol ve vitamin B12 eksikliği olan hasta grubunun N1 dalga latansının minimum ve maksimum değerleri Tablo 5’de gösterilmiştir. Ayrıca kontrol grubu ve vitamin B12 eksikliği olan grubun sol kulaklarından elde edilen N1 dalga latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Sol Kulak N1 Latans Değeri

	Kontrol Grubu			B 12 Vitamin Eksikliği Olanlar			p değeri
	Min (msn)	Max (msn)	Ortalama (msn)	Min (msn)	Max (msn)	Ortalama (msn)	
N1 latans	23,06	26,62	24,86	22,84	25,88	24,18	p>0,05

Çalışmaya katılan kontrol grubunun sağ kulaklarında P1 dalgasının ortalama amplitüdü 50,48 μ V, vitamin B12 eksikliği olan grubun ise P1 dalga amplitüd ortalaması 53,87 μ V olarak elde edilmiştir. Kontrol ve vitamin B12 eksikliği olan hasta grubunun P1 dalga amplitüdlerinin minimum ve maksimum değerleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Ayrıca kontrol grubu ve vitamin B12 eksikliği olan grubun sağ kulaklarından elde edilen P1 dalga amplitüdüleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05) (Tablo 6).

Tablo 6. Sağ Kulak P1 Amplitüd Değerleri

	Kontrol Grubu			B 12 Vitamin Eksikliği Olanlar			p değeri
	Min μ V	Max μ V	Ortalama μ V	Min μ V	Max μ V	Ortalama μ V	
P1 Amplitüd	26,56	78,34	50,48	24,65	69,48	53,87	p>0,05

Çalışmaya katılan kontrol grubunun sağ kulaklarında N1 dalgasının ortalama amplitüdü 68,56 μ V, vitamin B12 eksikliği olan grubun ise N1 dalga amplitüdü ortalama 65,54 μ V olarak elde edilmiştir. Kontrol ve vitamin B12 eksikliği olan hasta grubunun N1 dalga amplitüdlerinin minimum ve maksimum değerleri Tablo 7'de gösterilmiştir. Ayrıca kontrol grubu ve vitamin B12 eksikliği olan grubun sağ kulaklarından elde edilen N1 dalga amplitüdüleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05) (Tablo 7).

Tablo 7. Sağ Kulak N1 Amplitüd Değerleri

	Kontrol Grubu			B 12 Vitamin Eksikliği Olanlar			p değeri
	Min μ V	Max μ V	Ortalama μ V	Min μ V	Max μ V	Ortalama μ V	
N1 Amplitüd	38,25	96,62	68,56	44,28	89,88	65,54	p>0,05

Çalışmaya katılan kontrol grubunun sol kulaklarında P1 dalgasının ortalama amplitüdü 52,26 μV , vitamin B12 eksikliği olan grubun ise P1 dalga amplitüd ortalaması 48,78 μV olarak elde edilmiştir. Kontrol ve vitamin B12 eksikliği olan hasta grubunun P1 dalga amplitüdlerinin minimum ve maksimum değerleri Tablo 8’de gösterilmiştir. Ayrıca kontrol grubu ve vitamin B12 eksikliği olan grubun sol kulaklarından elde edilen P1 dalga amplitüdüleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Sol Kulak P1 Amplitüd Değerleri

	Kontrol Grubu			B 12 Vitamin Eksikliği Olanlar			p değeri
	Min μV	Max μV	Ortalama μV	Min μV	Max μV	Ortalama μV	
P1 Amplitüd	24,56	68,75	52,26	26,41	64,32	48,78	$p>0,05$

Çalışmaya katılan kontrol grubunun sol kulaklarında N1 dalgasının ortalama amplitüdü 65,23 μV , vitamin B12 eksikliği olan grubun ise N1 dalga amplitüd ortalaması 62,35 μV olarak elde edilmiştir. Kontrol ve vitamin B12 eksikliği olan hasta grubunun N1 dalga amplitüdlerinin minimum ve maksimum değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir. Ayrıca kontrol grubu ve vitamin B12 eksikliği olan grubun sol kulaklarından elde edilen N1 dalga amplitüdüleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Sol Kulak N1 Amplitüd Değerleri

	Kontrol Grubu			B 12 Vitamin Eksikliği Olanlar			p değeri
	Min μV	Max μV	Ortalama μV	Min μV	Max μV	Ortalama μV	
N1	36,24	102,32	65,23	30,06	96,32	62,35	$p>0,05$

Kontrol grubu ile vitamin B12 eksikliği olanlar arasında sağ ve sol kulak için P1 ve N1 latans ve amplitüd karşılaştırmasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). VEMP amplitüd değerleri açısından da kulaklar arası asimetri mevcut değildir.

5. TARTIŞMA

Vitamin B12, sinirsel aktivitenin dengelenmesinde ve miyelin ve hücre membran proteinlerinin metilasyonu için zorunlu bir kofaktördür. Vitamin B12 eksikliğinde; demiyelizasyon, aksonal dejenerasyon ve nöron ölümüne bağlı olarak nörolojik sorunlar oluşmaktadır. (Babior, Bunn, 2001; Molloy, Cawley, Ali, 2009; Puri, Chaudhry, Goel, 2005; Rasmussen, Fernhoff, Scanlon, 1997).

Vitamin B12 eksikliğinin iyi bilinen hematolojik ve nörolojik etkilerinin yanında, DNA zedelenmesi, koroner arter hastalığı, Alzheimer hastalığı, miyelodisplastik sendrom, nöral tüp defekti, spina bifida, hipertansiyon gibi bir çok hastalığın sebepleri arasında gösterilmektedir (Öner 2008).

Schneck ve arkadaşları, vitamin B12 eksikliği olan 24 vakada fiziksel, mental ve motor gelişme geriliği olduğunu, tedavi sonrası 16 vakada tam düzelme olduğunu, 6 vakada ise fiziksel gelişimleri normal olmasına rağmen geç tanı konulduğundan dolayı nörolojik düzelmenin gerçekleşmediğini göstermişlerdir (Schenck, Bender-Götze, Koletzko, 1997).

Demir ve ark.'nın Şanlıurfa bölgesinde 6-24 ay arasındaki çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada, vitamin B12 eksikliğinin, motor ve mental gelişiminde geriliğe yol açtığı ve geç tanı konulduğunda 3 aylık tedavi ile tam iyileşme olmadığı gösterilmiştir (Koç, Koçyiğit, Soran, 2006).

Yapılan bu çalışmalar vitamin B12 eksikliğinin sinir sistemi üzerinde bazı hasarlara yol açtığını göstermektedir. VEMP testi hem periferik hem de santral vestibüler sistemi kısmen de olsa değerlendirmektedir.

Vitamin B12 eksikliği sinir sistemine zarar vermesine rağmen vestibüler sistem ile ilgili çalışmalar literatürde oldukça azdır. Vestibüler sistemin değerlendirilebilmesi için videonistagmografi (VNG), kalorik test, videohead impulse test (vHIT), oküler ve servikal VEMP ve yatak başı testlerinin yapılması gerekmektedir.

Yaptığımız çalışmada c-VEMP testi ile sakküler fonksiyon ile inferior vestibüler sinir, lateral vestibüler çekirdek, medial vestibüler yol ve sternokleidomastoid kasın tonik aktivasyonu ölçülmüştür.

c-VEMP ile latans, amplitüd ve kulaklar arası asimetri değerlendirilmektedir. Latansın değerlendirilmesi amplitüd kadar önemli olmasa da, yapılan araştırmalarda latans uzamalarının patolojik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (Lundy, Zapala, Olsholt, 2008).

Santral sinir hastalıklarında da anormal VEMP elde edilebilir. Daha çok beklenen durum latansın uzamasıdır. Multipl skleroz, baziler migren ve vestibüler migrende anormal VEMP yanıtları görülmüştür (Escorihuela García V, Llópez Carratalá I, Orts Alborch, 2013; Liao, Young, 2004; Boldingh, Ljostad, Mygland, 2011). Farklı uyarı ve kayıt sistemleri birlikte değerlendirilerek lezyon yerinin saptanmasında yardımcı olabilir. Örneğin; serebellopontin köşe tümörlerinde ABR ve kalorik test ile birlikte kullanılması ayırıcı tanıda yararlı olabilir. (Hu, Cheng, Young, 2009).

Çalışmamızda, sağ ve sol kulak P1 ve N1 dalga latans ve amplitüdüleri ile kulaklar arası asimetri değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre kontrol grubu ile vitamin B12 eksikliği olan grup arasında latans ve amplitüdüleri arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir.

Aydın ve ark. 31 kadın ve 10 erkek vestibüler şikayeti olan hastanın serum homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeylerini incelemiştir. Bu çalışmada meniere, vestibüler nörit ve Bening Paroksizmal Pozisyonel Vertigo (BBPV)'su olan hastaların serum homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin normal sınırlarda olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlara göre B12 vitamin eksikliği vestibüler sisteme zarar vermemektedir. Bu bulgular yaptığımız çalışma ile de benzer özelliktedir (Aydın, Babakurban, Ozgirgin, 2012).

Kohl ve ark. (1983) yaptıkları çalışmada hareket hastalığı (motion sickness) olan bireylerin vitamin B12 düzeylerinin normal sınırlarda olduğunu ve bu hastalığın vitamin B12 düşüklüğü ile ilgili olmadığını belirtmişlerdir (Kohl, Lacey, 1983).

Aydın ve ark. (2012) ile Kohl ve ark. (1983)'nın yaptıkları çalışmalarda periferik vestibüler sistem kaynaklı değerlendirmeler yapılmıştır. Vitamin B12 eksikliğinin vertigoya neden olduğu, özellikle santral kökenli patolojilerde gözlenen aşağı atımlı (downbeat-DB) nistagmusun vitamin B12 eksikliğinde de görülebileceği belirtilmektedir (Dieterich, Brandt, 2007).

Vitamin B12 eksikliği santral sinir sistemini etkilemesine rağmen VEMP testinde normal bulgular elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre vitamin B12 eksikliğinde VEMP arkını oluşturan sakkülüs, inferior vestibüler sinir, lateral vestibüler çekirdek ve medial vestibüler yolun etkilenmediği düşünülmüştür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Vitamin B12 eksikliğinde VEMP latans ve amplitüd değerleri normal sınırlarda elde edilmiştir.

Vitamin B12 eksikliği santral sinir sistemine zarar vermektedir. Vitamin B12 eksikliğinde VEMP ile beraber diğer vestibüler testlerin yapılması gerekmektedir.

Vitamin B12 eksikliğinde vestibüler sistemin bir bütün halinde değerlendirildiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Adkins Y, Lönnerdal B. Potential host-defense role of a human milk vitamin B-12 binding protein, haptocorrin, in the gastrointestinal tract of breastfed infants, as assessed with porcine haptocorrin in vitro. *Am J Clin Nutr*, 2003; 77: 1234-40.
2. Akin FW, Murnane OD, Proffitt TM. The effects of click and tone-burst stimulus parameters on the vestibular evoked myogenic potential (VEMP). *J Am Acad Audiol* 2003; 14: 500-509.
3. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi, Cilt I. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998: 103-129.
4. Aydın E, Babakurban ST, Ozgirgin ON, Ozlüoğlu LN. The relationship of homocysteine, vitamin B12, folic acid levels with vertigo. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. 2012; 22: 214-8.
5. Bath AP, Harris N, McEwan J: Effect of conductive hearing loss on the vestibulocollic reflex. *Clin Otolaryngol* 1999; 24; 181–183.
6. Boldingh MI, Ljostad U, Mygland A, Monstad P. Vestibular sensitivity in vestibular migraine: VEMPs and motion sickness susceptibility. *Cephalalgia* 2011; 31: 1211-1219.
7. Brantberg K, Tribukait A: Vestibular evoked myogenic potentials in response to later-ally directed skull taps. *J Vestib Res* 2002; 12: 35–45.
8. Ceylan R, Bektaş D. Vestibüler Testlerin Geleceği. Ed: Ardıç FN. *Vertigo. Güneş Tıp Kitabevi. İzmir, 2005. Sayfa: 109-114.*

9. Chihara Y, Iwasaki S, Ushio M, Murofushi T: Vestibular-evoked extraocular potentials by air-conducted sound: another clinical test for vestibular function. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 2745-51.
10. Colebatch JG, Day BL, Bronstein AM, Davies RA, Gresty MA, Luxon LM, et al: Vestibular hypersensitivity to clicks is characteristic of the Tullio phenomenon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 670-78.
11. Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF: Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 190–97.
12. Colebatch JG, Halmagyi GM, Vestibular Evoked Potentials In Human Neck Muscles Before And After Unilateral Vestibular Deafferentation. *Neurology*. 1992; 42: 1635-6.
13. Curthoys IS, Kim J, McPhedran SK, Camp AJ: Bone conducted vibration selectively activates irregular primary otolithic vestibular neurons in the guinea pig. *Exp Brain Res* 2006; 175; 256–267.
14. Curthoys IS, Vulovic V: Vestibular primary afferent responses to sound and vibration in the guinea pig. *Exp Brain Res* 2011; 210: 347-52.
15. Davis RE. Clinical chemistry of vitamin B12. *Adv Clin Chem* 1985; 24: 163-216.
16. Demir N, Koc A, Ustyol L, Peker E, Abuhandan M. Clinical and neurological findings of severe vitamin B12 deficiency in infancy and importance of early diagnosis and treatment. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 820-4.
17. Derinsu U, İsgenderova Baş E, Akdaş F. Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyellerin Standardizasyonu. *Marmara Medical Journal* 2009; 22: 127-133.

18. Dieterich M, Brandt T. Assessment and Management of Disorders Affecting Central Vestibular Pathways. Ed: Herdman SJ. Vestibular Rehabilitation. 3rd Edition, F. A. Davis Company, 2007; 419-429.
19. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev* 2008; 66: 250-5.
20. Escorihuela García V, Llópez Carratalá I, Orts Alborch M, Marco Algarra J: Vestibular evoked myogenic potential findings in multiple sclerosis. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2013; 64: 352-358.
21. Glaser K, Girschick HJ, Schropp C, Speer CP. Psychomotor development following early treatment of severe infantile vitamin B12 deficiency and West syndrome - Is everything fine? A case report and review of literature. *Brain Dev* 2015; 37: 347-51.
22. Goebel JA, Hanson JM. Vestibular Physiology. In Hugher, GB Pensak M. (Eds). *Clinical Otology*, 2nd Edition. New York: Thieme. 1997; 43-52.
23. Hain TC, Helminski JO. Anatomy and Physiology of the Normal Vestibular System. Ed: Herdman SJ. Vestibular Rehabilitation. F. A. Davis Company, Philadelphia, 2007: 2-19.
24. Halmagyi GM, Yavor RA, Colebatch JG: Tapping the head activates the vestibular system: a new use for the clinical reflex hammer. *Neurology* 1995; 45: 1927-29.
25. Hu YF, Cheng PW, Young YH. Comparison of vestibular function between large cerebellopontine angle meningioma and schwannoma. *Acta Otolaryngol* 2009; 129: 161-5
26. Katz J. *Handbook of Clinical Audiology* (6th Edition). Hagerstown: Wolters Kluwer Health /Lippincott Williams &Wilkins.

27. Kieburtz KD, Giang DW, Schiffer RB, Vakil N. Abnormal Vitamin B12 Metabolism in Human Immunodeficiency Virus Infection Association With Neurological Dysfunction Arch Neurol. 1991; 48: 312-314.
28. Koc A, Kocyigit A, Soran M, Demir N, Sevinc E, Erel O, Mil Z. High frequency of maternal vitamin B12 deficiency as an important cause of infantile vitamin B12 deficiency in Sanliurfa province of Turkey. Eur J Nutr. 2006; 45: 291-7.
29. Kohl RL, Lacey CL, Homick JL. An appraisal of the value of vitamin B12 in the prevention of motion sickness. Acta Astronaut. 1983; 10: 219-24.
30. Kushiro K, Zakir M, Ogawa Y, Sato H, Uchino Y: Saccular and utricular inputs to sternocleidomastoid motoneurons of decerebrate cat. Exp Brain Res 1999; 126; 410–416.
31. Leigh RJ, Zee DS. The Neurology of the Eye Movements (2nd. Edition). Oxford: Oxford University Press. 2006.
32. Liao LJ, Young YH. Vestibular evoked myogenic potentials in basilar artery migraine. Laryngoscope 2004; 114: 1305–9.
33. Lundy L, Zapala D, Olsholt K: Dorsolateral medullary infarction: a neurogenic cause of a contralateral, large-amplitude vestibular evoked myogenic potential. J Am Acad Audiol. 2008; 19: 246-56.
34. Maralcan M, Ellidokuz E. B12 vitamini Eksikliği. Güncel Gastroenterol, 8/3: 199-204, 2004.
35. Mayfrank L, Thoden U. Downbeat nystagmus indicates cerebellar or brainstem lesions in vitamin B12 deficiency. J Neurol 1986; 233: 145.

36. McLean ED, Allen LH, Neumann CG, Peerson JM, Siekmann JH, Murphy SP, et al. Low plasma vitamin B-12 in Kenyan school children is highly prevalent and improved by supplemental animal source foods. *J Nutr* 2007; 137: 676–82.
37. Monsen ALB, Refsum H, Markestad T, Ueland PM. Homocysteine and methylmalonic acid in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescence. *Am J Clin Nutr*, 2003; 78:7-21.
38. Murofushi T, Curthoys IS: Physiological and anatomical study of click-sensitive primary vestibular afferents in the guinea pig. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; 117: 66–72.
39. Murofushi T, Iwasaki S, Ozeki H, Ushio M, Chihara Y. Tone burst-galvanic ratio of vestibular evoked myogenic potential amplitudes: a new parameter of VEMP? *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 1685-90.
40. Murofushi T, Matsuzaki M, Wu CH: Short tone burst-evoked myogenic potentials on the sternocleidomastoid muscle. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 660–664.
41. Murofushi T, Ochiai A, Ozeki H, Iwasaki S: Laterality of vestibular evoked myogenic potentials. *Int J Audiol* 2004; 43: 66-68.
42. Murofushi T, Shimizu K, Takegoshi H, Cheng PW: Diagnostic value of prolonged latencies in the vestibular evoked myogenic potentials. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127; 1069-72.
43. Öner T. Sağlıklı Yenidoğanlarda Ve Annelerinde Vitamin B12 Eksikliğinin Sıklığı (Uzmanlık Tezi), Bakırköy Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastahanesi, İstanbul, 2008.

44. Patko T, Vidal PP, Viberta N, Tran Ba Huy P, Waele C. Vestibular evoked myogenic potentials in patients suffering from an unilateral acoustic neuroma: a study of 170 patients. *Clin Neurophysiol* 2003; 114:1344-50.
45. Pepper MR, Black MM. B12 in fetal development. *Semin Cell Dev Biol* 2011; 22: 619-23.
46. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001; 138: 10-7.
47. Rauch SD, Zhou G, Kujawa SG, Guinan JJ, Herrmann BS: Vestibular evoked myogenic potentials Show altered tuning in patients with Meniere's disease. *Otol Neurotol* 2004; 25: 333–38.
48. Schenck UV, Bender-Götze C, Koletzko B: Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B12 deficiency in infancy. *Arch Dis Child*; 1997; 77: 137-139.
49. Shane B. Folate and vitamin B12 metabolism: Overview and interaction with riboflavin, vitamin B 6 and polymorphisms. *Food Nutr Bull* 2008; 29: 5-16.
50. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. *Arch Intern Med*, 1999; 159: 1289-98.
51. Strand TA, Taneja S, Ueland PM, Refsum H, Bahl R, Schneede J, et al. Cobalamin and folate status predicts mental development scores in North Indian children 12–18 mo of age. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 310–7.
52. Susin A, Ünlü Z. Vestibüler Bozukluklar ve Rehabilitasyonu, Romatizma, 2004; 19: 61-72.

53. Tiliket C, Shelhamer M, Roberts D, Zee DS. Short-term vestibulo-ocular reflex (VOR) adaptation in humans. I. Effect on the ocular motor velocity-to-position neural integrator. *Exp Brain Res* 1994; 100: 316-27.
54. Watkins D, Whiteheat, VM. Rosenblatt DS. Megaloblastic Anemia. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 7th Ed. Philadelphia: Saunders Co, 2009; 467-520.
55. Welgampola MS, Colebatch JG: Characteristics and clinical applications of vestibular- evoked myogenic potentials. *Neurology* 2005; 64; 1682–88.
56. Welgampola MS1, Colebatch JG: Characteristics and clinical applications of vestibular-evoked myogenic potentials. *Neurology* 2005; 64: 1682-88.
57. Wickramasinghe SN, Ratnayaka ID. Limited value of serum holotranscobalamin II measurements in the differential diagnosis of macrocytosis. *J Clin Pathol*, 1994; 49: 755-58.
58. Zagolski O, Jurkiewicz D. Functional Evaluation Of The Vestibular Organ in Infants With Risk Factors For Hearing Loss Occurring In The Perinatal Period, *Med Sci Monit*, 2006; 12: 248-52.
59. Zileli T, Baysal A. Klinik Nöroanatomi ve Nörofizyoloji (Winans SS, GilmanS), Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1985: 87-131.

EK

ETİK KURUL ONAYI



**TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI
ETİK KURULU KARAR ÖRNEĞİ**

SAYI : 99950669/289

26.09.2014

KONU : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı

SAYIN DENİZ KARATEKİN

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 26 Eylül 2014 Tarih ve 42 Sayılı toplantısında Sunulan “**Vitamin B12 Eksikliğinde Vestibüler Evoked Myogenic Potential (VEMP) değerlendirilmesi**” başlıklı araştırma projesi öneriniz incelenmiş, etik ve bilimsel ilkelere uygun olduğuna oybirliğiyle karar verilmiştir.

Prof.Dr. Osman ÖZCAN
Başkan

Prof. Dr. Şenol DANE

Prof. Dr. Ali AKÇAY

Doç. Dr. Bülent BOZKURT
Başkan Yardımcısı

Doç. Dr. Murat ULAŞ

Doç. Dr. Esra GÜNDÜZ

Doç. Dr. Özlem EVLİYAOĞLU

Doç. Dr. Ayşe Esra YILMAZ

Doç. Dr. Bünyamin MUSLU

Doç. Dr. Nurhayat BAYAZIT

Yrd. Doç. Dr. Mehmet KAYA

Yrd.Doç.Dr.Mehmet NAMUSLU

Farm. Dr. Ayşe GÜREL
Raportör

Avukat Meltem BAĞCI

Y. Gürsoy
Yasin GÜRSOY