T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

DİYABETİK POLİNÖROPATİ VE VESTİBÜLER SİSTEM: VİDEO HEAD İMPULSE TEST (V-HIT) VE KALORİK TEST İLE TANISAL DEĞERLENDİRME

DR. EMİNE YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2023





T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

DİYABETİK POLİNÖROPATİ VE VESTİBÜLER SİSTEM: VİDEO HEAD İMPULSE TEST (V-HIT) VE KALORİK TEST İLE TANISAL DEĞERLENDİRME

Dr. Emine Yılmaz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Reyhan Sürmeli

İSTANBUL – 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **II**
KISALTMALAR ..... **III**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **IV**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **V**
ÖZET ..... **VI**
ABSTRACT ..... **VII**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. DİYABETES MELLİTUS **3**
2.1.1 Tanım 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Sınıflandırma 4
2.1.4. Klinik Bulgular 4
2.1.5. Tanı Kriterleri 5
2.1.6. Diyabetin Komplikasyonları 5
2.2. DİYABETİK NÖROPATİ **6**
2.2.1. Tanım 6
2.2.2. Epidemiyoloji 6
2.2.3. Sınıflandırma ve Klinik Bulgular 7
2.2.4. Patofizyoloji 8
2.3. VESTİBÜLER SİSTEM **14**
2.3.1. Vestibüler Sistem Anatomi ve Fizyolojisi 15
2.3.1a. Periferik vestibüler sistem 15
2.3.1b. Santral Vestibüler Sistem 22
2.3.2. Vestibüler Sistemin Değerlendirilmesi 25
3. MATERYAL VE METOD **28**
3.1. OLGULARIN SEÇİLMESİ VE GRUPLANDIRILMASI **28**
3.2. GEREÇ VE YÖNTEM **29**
3.2.1. Nörootolojik Muayene 29
3.2.2. Otoskopik Muayene 30
3.2.3. Odyometrik Değerlendirme 30
3.2.4. V-HIT Uygulaması 30
3.2.5. Kalorik test 30
3.2.6. Elektrofizyolojik İnceleme 31
3.2.7. İstatiksel Analiz 31
4. BULGULAR **33**
5. TARTIŞMA **38**
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER **43**
7. KAYNAKLAR **45**

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince tıp sanatını icra etmede bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimimde büyük katkıları olan Prof. Dr. Ayşe Destînâ Yalçın ve

Doç. Dr. Nevin Pazarcı'ya,

Tezimin oluşturulması sırasında destek ve yardımını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Reyhan Sürmeli ve

Doç. Dr. Mehmet Sürmeli'ye,

Uzmanlık eğitimimde bana bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı veren kliniğimizin tüm uzman doktorlarına,

Zorlu asistanlık eğitimim süresince zor zamanlarımda yanımda olan, bana her zaman destek olan ve çok keyifli zamanlar paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım servis hemşirelerimize, sekreterimize ve tüm personelimize,

EMG laboratuvarında çalıştığım süre zarfında, sabırla ve ilgiyle yardımlarını esirgemeyen elektrofizyoloji teknisyenlerimize,

Bu çalışmayı yapmamda emeği geçen Odyoloji ekibine,

Tezime gönüllü olarak katılarak katkıda bulunmuş tüm hastalara ve gönüllü bireylere,

Hayatımın her döneminde sonsuz sevgilerini ve desteklerini gördüğüm

Aileme

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Emine Yılmaz

KISALTMALAR

ADA	American Diabetes Association
AGE	İleri Glikolizasyon Ürünleri
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
C-VEMP	Cervical Vestibular Evoked Myogenic Potential
DM	Diabetes Mellitus
DP	Directional Prepondarence
DPN	Diyabetik Polinöropati
HbA1c	Glikozillenmiş Hemoglobin
HIT	Head Impulse Test
Hz	Hertz
IDF	Uluslarası Diyabet Federasyonu
LA	Sol Anterior Semisirküler Kanal
LP	Sol Posterior Semisirküler Kanal
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
O-VEMP	Ocular Vestibular Evoked Myogenic Potential
PKC	Protein Kinaz C
PNP	Polinöropati
RA	Sağ Anterior Semisirküler Kanal
RP	Sağ Posterior Semisirküler Kanal
UW	Unilateral Weakness
SSK	Semisirküler Kanal
HIT	Head Impulse Test
V-HIT	Video Head Impulse Test
VNG	Videonistagmografi
VOR	Vestibülo-Oküler Refleks
VSR	Vestibülo-Spinal Refleks

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Diyabetik Nöropati Tipleri

Tablo 2: Diyabetik Nöropatilerin Fizyopatolojik Sınıflandırılması

Tablo 3: Semisirküler Kanalların Eşleşmesi

Tablo 4: Demografik Özellikler

Tablo 5: Yön Üstünlüğü (DP) Parametresine Göre Kalorik Test Sonuçları

Tablo 6: Kanal Parezisi **(**UW) Parametresine Göre Kalorik Test Sonuçları

Tablo 7: Video Head Impulse Test **(**v-HIT) ile Sağ Lateral Kanal Kazançları

Tablo 8: Video Head Impulse Test (v-HIT) ile Sol Lateral Kanal Kazançları

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Diyabetik Nöropatilerin Klinik Paterne Göre Şeması

Şekil 2: Hipergliseminin Poliol yolu, Protein Kinaz C aktivitesi, Oksidatif Stres ile Diyabetik Nöropati Oluşturma Mekanizması

Şekil 3: Poliol Yolu ile Glikozdan Fruktoz Oluşması ile Hücre İçi Osmotik Stres ve Non-enzimatik Glikasyon Artması ile NADPH Azalması ve Serbest Oksijen Radikallerinin Artması Şeması

Şekil 4: Poliol Yolun Hiperaktivitesi Sonucu Membranöz PKC-α Ekspresyonunu İnhibe Edilmesi PKC-β Ekspresyonunu Artması ve K- ATPaz Aktivitesini Azalması ile Sinir İletimi Yavaşlaması

Şekil 5: Hekzokinaz Yolu

Şekil 6: İleri Glikolizasyon Son Ürünlerinin (AGE) Oluşması

Şekil 7: Kemik Labirent ve Membranöz Labirent

Şekil 8: Semisirküler Kanallar ve Bulundukları Düzlemler

Şekil 9: Utriküldeki İnce Striola, Sakküldeki Kalın Striola

Şekil 10: Tip 1 Tüy Hücresi ve Tip 2 Tüy Hücresi

Şekil 11: Vestibülo-Oküler Refleks (VOR)

Şekil 12: Head Impulse Test (HIT)

Şekil 13: Video Head Impulse Test (v-HIT) ile Sağ Lateral Kanal Kazançlarının Karşılaştırılması

Şekil 14: Video Head İmpulse Test (v-HIT) ile Sol Lateral Kanal Kazançlarının Karşılaştırılması

ÖZET

AMAÇ

Bu çalışmada, v-HIT ve kalorik test kullanarak diyabetik nöropatisi olan Tip 2 diabetes mellitus (DM) hastalarında vestibüler sistem fonksiyonlarını objektif ölçekler kullanılarak değerlendirilmesini amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 30-55 yaş arasında herhangi bir nöro-otolojik şikâyeti olmayan diyabetik nöropatisi olan 30 Tip 2 DM hasta, diyabetik nöropatisi olmayan 30 Tip 2 DM hasta ve 26 sağlıklı gönüllü ile gerçekleştirildi. Tüm katılımcılara saf ses odyometri testi yapıldıktan sonra v-HIT ve kalorik test yapıldı.

BULGULAR

Yapılan v-HIT testi sonucuna göre, diyabetik nöropati olan Tip 2 DM grubu ile diyabetik nöropatisi olmayan Tip 2 DM grubu ve kontrol grubu arasında sağ ve sol lateral kanal vestibülo-oküler refleks (VOR) kazançları istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak saptandı (sırasıyla; p=0,004, p=0,01).

Kalorik test sonucunda diyabetik nöropatisi olan Tip 2 DM grubu ile diyabetik nöropatisi olmayan Tip 2 DM grubu ve kontrol grubu arasında kanal parezisi (UW) ve yön üstünlüğü (DP) parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (sırasıyla; p=0,03, p=0,004).

SONUÇ

Çalışmamızda diyabetik nöropatisi olan Tip 2 DM hastalarda vestibüler disfonksiyonun erken dönem değerlendirmesinde v-HIT ve kalorik testin kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: Kalorik test, v-HIT, diyabetik nöropati

ABSTRACT

AIM

The aim of this study was to evaluate the vestibular system in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM) and diabetic neuropathy by using video head impulse test (v-HIT) and caloric test.

MATERIALS AND METHODS

Patients between the ages of 30-55 with diabetic neuropathy (n=30), type 2 DM without diabetic neuropaty (n=30) and healthy volunteers (n=26) were included in this study.

After the audiological test was performed on all participants, the video head impulse test (v-HIT) and the caloric test were performed.

RESULTS

In our study, right and left lateral canal vestibülo-ocular reflex (VOR) gains were found to be statistically significantly lower between the Type 2 DM group with diabetic neuropathy, the Type 2 DM group without diabetic neuropathy and the control group, according to v-HIT test results (respectively; p=0.004, p. =0.01).

According to the caloric test results, a statistically significant difference was found between the Type 2 DM group with diabetic neuropathy, the Type 2 DM group without diabetic neuropathy and the control group in terms of unilateral weakness (UW) and directional preponderance (DP) parameters (respectively; p=0.03, p=0.004).

CONCLUSION

In our study, we suggest that v-HIT and caloric test can be used in the early evaluation of vestibular dysfunction in Type 2 diabetes mellitus patients with diabetic neuropathy.

KEYWORDS: Caloric test, v-HIT, diabetic neuropathy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), insülin sekresyonunun yokluğu ya da insülin etkisinin azalmasıyla ortaya çıkan ve karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının bozulmasıyla ilerleyen kronik hiperglisemi ile karakterize olan bir hastalıktır (1).

Diyabet yaygın olarak ortaya çıkan salgın bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Uluslararası Diyabet Fedarasyonu (IDF)'nun yaptığı son tahmine göre diyabetli hasta sayısı 2017 yılında 425 milyon iken 2045'e kadar bu sayının artarak yaklaşık 628 milyonu bulması beklenmektedir (2). Bu artışla birlikte diyabet komplikasyonlarındaki prevelans da artmaktadır (3). Nöropati, diyabetin en sık görülen komplikasyonudur. Diyabet tanısı konduğunda hastaların %10'unda nöropati tespit edilebilirken, 20 yıl sonunda bu oran %50'ye çıkmaktadır (4). Diyabetik polinöropati (DPN), farklı anatomik ve klinik özellikler ile seyreder. Altta yatan ortak patofizyoloji hiperglisemi ve mikroanjiyopatidir. DPN'nin en sık görülen şekli distal simetrik sensorimotor polinöropatidir (5).

Vestibüler bozukluk diyabetin yaygın patolojilerinden biridir (6, 7). Diyabet, mikroanjiyopati ile vestibüler yapılarda iskemi ve iç kulak sıvısındaki metabolizmayı değiştirerek labirent disfonksiyonuna yol açar (8). Ayrıca hiperglisemi de metabolik stres oluşturarak sakküler saç hücrelerinin kaybına ve vestibülokoklear sinir miyelininin lizisine neden olur (9, 10).

Vestibüler sistemi değerlendirilebilmesi için kalorik test, videonistagmografi (VNG), postürografi, elektrokokleografi (ECoG), servikal vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel (cVEMP), oküler vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel (oVEMP) ve video head impulse test (v-HIT) gibi birçok test kullanılabilmektedir (11).

Kalorik test, lateral semisirküler kanal (SSK)'da oluşturduğu endolenf akımı ile süperior vestibüler sinir aracılı vestibülo-oküler refleks (VOR) yollarını test etmeye yardımcı olan eski ve köklü testlerden biridir. Kalorik testler, vestibüler disfonksiyonda test edilen ve etkilenen lateral kanalın az yanıt veya yanıtsızlığını göstermektedir. Kalorik testin vestibüler sistemin sadece belli bir bölgesini

değerlendirdiği bilinmektedir (12). Buradan yola çıkarak, vestibüler sistemin daha geniş çaplı değerlendirmesini sağlayan yeni testlere gereksinim duyulmuştur.

V-HIT, VOR'un objektif değerlendirmesini yaparak vestibüler fonksiyonu ölçen güncel testlerden biridir (13). Kısa, hızlı ve tahmin edilemeyen kafa hareketleri ile göz ve kafa hızı arasındaki ilişki oransal olarak kaydedilir (14). Böylelikle üç çift SSK işlevi için ayrı ayrı objektif veriler elde edilir (15).

Bu çalışmada; v-HIT ve kalorik test kullanılarak diyabetik nöropatisi olan Tip 2 DM hastalarında vestibüler sistem fonksiyonlarını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım

DM insülin eksikliği, insülin direnci veya her ikisinin birlikteliği sonucunda hiperglisemi ile karakterize akut ve kronik komplikasyonlara neden olabilen kompleks metabolik bir bozukluktur (16, 17). Hiperglisemi, poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, bulanık görme ve bazı enfeksiyonlara karşı duyarlılığa yol açabilir. Akut komplikasyonları arasında ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar koma; kronik komplikasyonları arasında retinopati, nefropati, nöropati ve ampütasyonlara neden olan ayak ülseri bulunur (18).

2.1.2. Epidemiyoloji

Diyabet, dünya çapında yaygın olan önemli bir sağlık sorunudur. Erişkinlerde ilk 10 ölüm nedeni arasındadır. 2017 yılında dünya genelinde dört milyon oranında ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir.

Yapılan çalışmalarda, 2009'da 285 milyon diyabet hastası olduğu; 2011'de 366 milyona, 2013'te 382 milyona, 2015'te 415 milyona ve 2017'de 425 milyona yükseldiği tahmin edilmektedir (2). 2019 yılında diyabet hasta sayısının 463 milyon (%95 güven aralığı: 369-601 milyon) olacağı düşünülmektedir. Yeterli önlemler alınmazsa 2030 yılında diyabet hasta sayısının 578 milyon, 2045 yılında bu sayının %51'e (700 milyon) yükseleceği öngörülmektedir (19). Bu şekilde diyabetin hızla yükselmesinde nüfusun yaşlanması, obezite, kentleşme gibi birçok neden vardır. Dünyada on bir yetişkinden birinde DM (425 milyon), bir milyondan fazla çocuk ve ergen yaş grubunda tip 1 diyabetes mellitus (T1 DM) vardır. Çocuklarda obezite artıkça tip 2 diabetes mellitus (T2 DM) prevelansında da artış görülmektedir (20).

Türkiye'de diyabet sıklığını araştırmak için 1998 ve 2010 yıllarında TURDEP-I ve TURDEP-II çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar kıyaslandığında Türkiye'de on iki yılda diyabet prevelansı %90 olup, obezitenin sıklığının ise %44 arttığı gözlenmiştir (21).

2.1.3. Sınıflandırma

Amerikan Diyabet Topluluğu (American Diabetes Association, ADA)'na göre diyabet 4 genel kategoriye ayrılabilir (22):

1. Tip 1 diyabet (Genellikle otoimmün β hücre hasarı insülin eksikliği nedeniyle)

A. İmmün aracılıklı

B. İdiyopatik

2. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin salgılanma bozukluğu ile gerçekleşir.)

3. Gestasyonel diyabet (Hamilelik öncesi diyabet tanısı olmayan ve hamileliğin 2. veya 3. trimesterinde tanı konmuş diyabet)

4. Diğer nedenlere bağlı olarak diyabetin spesifik türleri:

- Beta hücre fonksiyonunun genetik defektleri
- İnsülin etkisinin genetik defektleri
- Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
- Endokrinopatiler
- İlaçla ve kimyasal maddelerle oluşan diyabet
- Enfeksiyonlar
- Diyabetle birlikte görülebilen diğer sendromlar

2.1.4. Klinik Bulgular

Tip 1 DM, genetik, çevresel ve immünolojik faktörler nedeniyle β hücre hasarı ile meydana gelen insülin düzeyindeki eksiklik ile karakterize hastalıktır. Üçüncü dekatın altındaki yaş gruplarında daha sık görülür. Çocukluk yaş grubunda da sıklıkla izlenmektedir (23).

Hiperglisemiye bağlı erken dönemde noktüri, poliüri, polidipsi, yorgunluk, ağız kuruluğu gibi semptomlar görülürken geç dönemde klinikte ketoasidoz bulguları ortaya çıkabilir. Daha uzun dönemde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişir (24).

Diyabet hastalığının erişkinlerde en sık görülen tipi Tip 2 DM'dir. Çoğunlukla üçüncü dekattan sonra görülür. Son yıllarda obezite sıklığının artması nedeniyle çocuklarda da hastalık yaygınlaşmıştır (25). Tip 2 DM insülin direnci zeminde insülin salgılanmasındaki bozukluk sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile

karakterizedir. İnsülin direnci, karaciğer, kas ve yağ dokusunda insüline karşı biyolojik cevapta bozulmayı ifade eder. Bu durumda kanda glukoz yüksek seyreder. Hastalığın erken dönemlerinde beta hücrelerinden insülin salınımı artırılarak kompanse edilmeye çalışılır, fakat bir zaman sonra beta hücreleri yetersiz kalır ve diyabet ortaya çıkar (23). Tip 2 DM, poligenik ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Genetik yatkınlığın yanında bozuk beslenme düzeni, anormal kilo artışı da Tip 2 DM için zemin hazırlar (26). Tip 2 DM patogenezinde, obezite de önemlidir. Serbest yağ asitleri artışı karaciğer ve iskelet kasını etkileyerek insülin direncine ve beta hücrelerinde fonksiyon bozukluğunun ilerlemesine yol açabilmektedir (27). Başlangıç evresinde genellikle semptom görülmezken ilerleyen dönemlerde hiperglisemiye bağlı poliüri, polidipsi, noktüri gibi yakınmalar ortaya çıkabilir. Hasta ise hekime genellikle yaraların geç iyileşmesi, ayaklarda uyuşma, görmede bulanıklık gibi kronik komplikasyonlara bağlı bulgular ile başvurabilirler (25).

2.1.5. Tanı Kriterleri

DM tanısı için 2006 ve 2011 yılında ADA tarafından tanı kriterleri oluşturulmuştur. Buna göre aşağıdaki kriterlerden biri diyabet tanısı için yeterlidir:

a. Açlık plazma glikoz düzeyi ≥ 126 mg/dl

b. 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldığında ikinci saat tokluk plazma glikozu ≥ 200 mg/dl

c. Diyabet semptomları varlığında rastgele bakılan kanda plazma glikoz değerleri≥ 200 mg/dl

d. Glikolize hemoglobin (HbA1c) ≥ 6.5

Bunun haricinde prediyabet olarak kabul edilen ve açlık plazma glikozu 100-125 mg/dl olan değerler bozulmuş açlık glikozu, ikinci saat tokluk glikozu 140-199 mg/dl olan değerler bozulmuş glikoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır. ADA'ya göre HbA1c %5,7-6,4 olması da prediyabet açısından değerlidir (28, 29).

2.1.6. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetin neden olduğu komplikasyonlar önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (30). Akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır. Akut komplikasyonlar arasında diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperosmolar durum, laktik asidoz bulunur. Kronik komplikasyonlar ise mikrovasküler ve makrovasküler

ikiye ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonlar arasında nefropati, retinopati, nöropati bulunur (31). Diyabetik retinopati, ABD'de yetişkin körlüğünün en yaygın nedenidir (32). Diyabet aynı zamanda ABD'de nefropatinin önde gelen nedenlerindendir ve her yıl yeni vakaların %40'ını oluşturur (33). Diyabet hastaların yarısından fazlasında ise periferik ve otonom sinir disfonksiyonu ile sonuçlanan diyabetik nöropati gelişir. Diyabetik nöropati, travmatik olmayan amputasyonların en sık nedenidir (34).

Makrovasküler komplikasyonlar arasında ise hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalıklar görülmektedir. Makrovasküler komplikasyonlar diyabet hastalarında 2-4 kat daha sık görülür. Bunun nedeni diyabetin hem insülin direnci hem de hiperlipidemi ile damar yapısını bozarak aterogenezi hızlandırmasıdır (35). Diyabetin aynı zamanda, diyabetik ayak, mantar enfeksiyonu, nekrobiozis lipodika diabetikorum gibi diğer komplikasyonları da mevcuttur (31).

2.2. DİYABETİK NÖROPATİ

2.2.1. Tanım

Periferik nöropati (PN), periferik sistemin disfonksiyonu sonucu ortaya çıkan klinik ve semptomlar olarak tanımlanır. Hastalar genellikle ekstremitelerde uyuşma, karıncalanma ve yanma şikayetleri ile başvururlar (36). Periferik nöropatinin birçok nedeni olmasına rağmen en yaygın alt tipi diyabetin uzun dönem komplikasyonlarından olan DPN'dir.

2.2.2. Epidemiyoloji

Farklı hasta popülasyonları, kullanılan nöropati tanımlamaları ve değerlendirme yöntemleri nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda heterojen sonuçlar sağlanmıştır (37). Hindistan'da (%4,3) Batı'ya (%1-%2) kıyasla daha yüksek bir DM prevalansı vardır (38). Bunun nedeni muhtemelen Hindistanlılar insülin direncine ve kardiyovasküler mortaliteye daha yatkındır (39).

Diyabet hastalarının üçte ikisinde klinik veya subklinik nöropati olduğu tahmin edilmektedir. Nöropati prevalansı DM süresi ile artmaktadır. Bir çalışmada, nöropati insidansı ilk başvuruda %7,5 iken 25 yıllık takipte %50'ye yükselmiştir (40).

Nöropati insidansı, Tip 2 DM'li hastalarda Tip 1 DM'li hastalara göre daha yüksekken, nöropati prevalansı Tip 2 DM'li hastalar ile Tip 1 DM'li hastalarla benzerdir. Tip 2 DM'li hastaların daha yüksek insidansa sahip olması, diyabetin başlangıç yaşı ve altta yatan patofizyolojideki farklılıklar gibi birçok faktör nedeniyle ilintili olduğu düşünülmektedir (41).

2.2.3. Sınıflandırma ve Klinik Bulgular

Diyabetik nöropatilerin anatomik paterne göre sınıflandırılması Tablo-1'de verilmiştir (42).

Tablo-1: Diyabetik Nöropati Tipleri

Simetrik

- Distal simetrik polinöropati
- Ağrılı otonom nöropati
- Kilo kaybı ile beraber ağrılı diyabetik nöropati " Diyabetik nöropatik kaşeksi"
- İnsülin nevriti
- Hiperglisemik polinöropati
- DM ile birlikte olan kronik inflamatuar demiyalizan polinöropati

Asimetrik

- Diyabetik radikülopleksus nöropati (lumbosakral poliradikülopati, pleksus motor amiyotrofi)
- Kranial nöropatiler (en sık okülomotor nöropati)
- Tuzak nöropatileri (Fokal mononöropati)

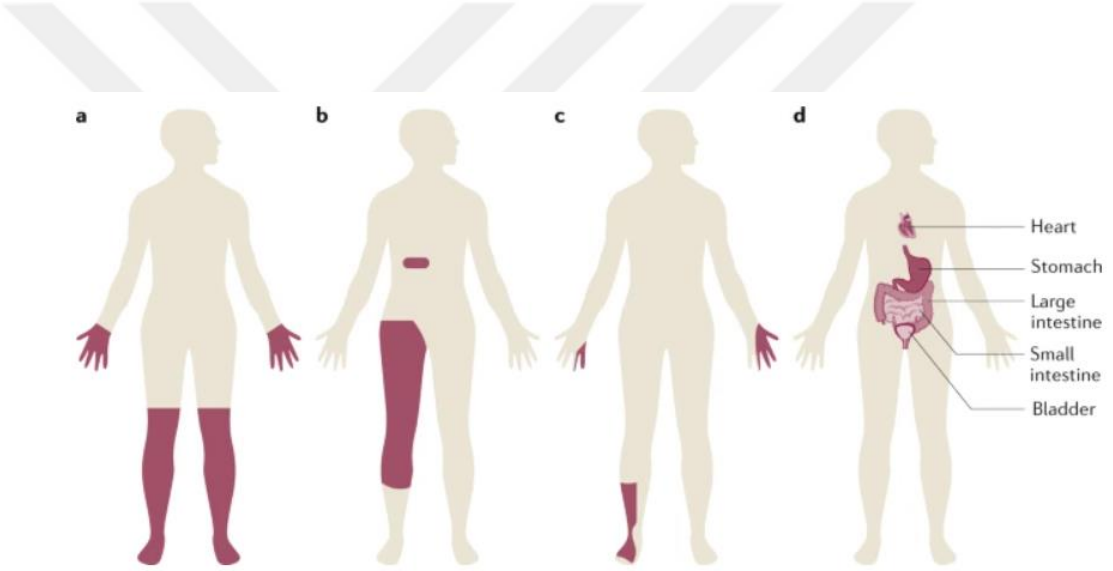
Distal simetrik polinöropati, diyabetik nöropatinin en yaygın görülen alt tipidir. İnce lif, kalın lif veya mikst tipte nöropati çeşitleri vardır. Kalın lif nöropatisi, titreşim, eklem pozisyonu, dokunma ve basınç duyularında bozulma ve ağrısız parestezi ile karakterizedir. İleri evrede duyusal ataksi de gelişebilir. İnce lif nöropatisinde ise genellikle ağrı, ısı ve hafif dokunmada bozulma olmaktadır (43).

Distal simetrik polinöropatide uzunluğa bağlı olarak eldiven-çorap tarzında duyu bozukluğu oluşur, motor belirtiler belirgin değildir (Şekil-1a) (42). Elektrofizyolojik incelemelerde demiyelizasyonun da eşlik edebildiği, genellikle aksonal hasarla seyreden duyusal motor polinöropatiyi yansıtan bulgular saptanır.

İnce lifleri tutan erken dönem hastalarda sinir iletim incelemeleri normal bulunabilir (44).

Bir alt ekstremitede uyuşukluk, şiddetli ağrı gibi semptomlar sinir kökü tutulumuna bağlı olarak radikülopleksus nöropatisinde sık görülür (Şekil-1b) (41). Farklı bölgelerdeki sinir tutulumuna bağlı olarak vücudun farklı bölgelerinde uyuşukluk, karıncalanma daha çok mononöritis multipleksde görülür (Şekil-1c) (41).

Otonom diyabetik nöropati ise daha çok cinsel fonksiyon bozukluğu, gastroparezi, diyabetik diyare ve kardiyovasküler bozukluklar ile karakterizedir (Şekil 1) (41).



Şekil 1: Diyabetik Nöropatilerin Klinik Paterne Göre Şeması (41) a) Distal simetrik polinöropati b) Radikülopleksus nöropati c) Mononöritis multipleks d) Otonom nöropati

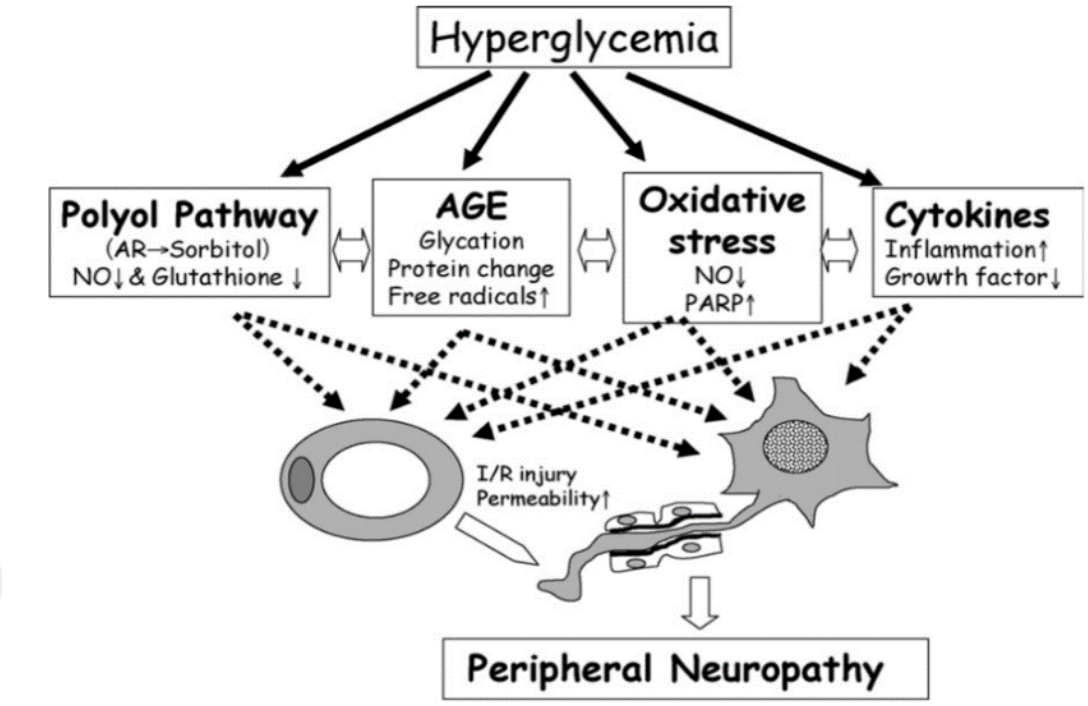
2.2.4. Patofizyoloji

Diyabetik nöropatinin patolojisi tam aydınlatılmamakla birlikte metabolik, iskemik faktörler sorumlu tutulmuştur. Diyabetik nöropatinin fizyopatolojik sınıflandırılması Tablo-2'de özetlenmiştir (42).

Tablo-2: Diyabetik Nöropatilerin Fizyopatolojik Sınıflandırılması:

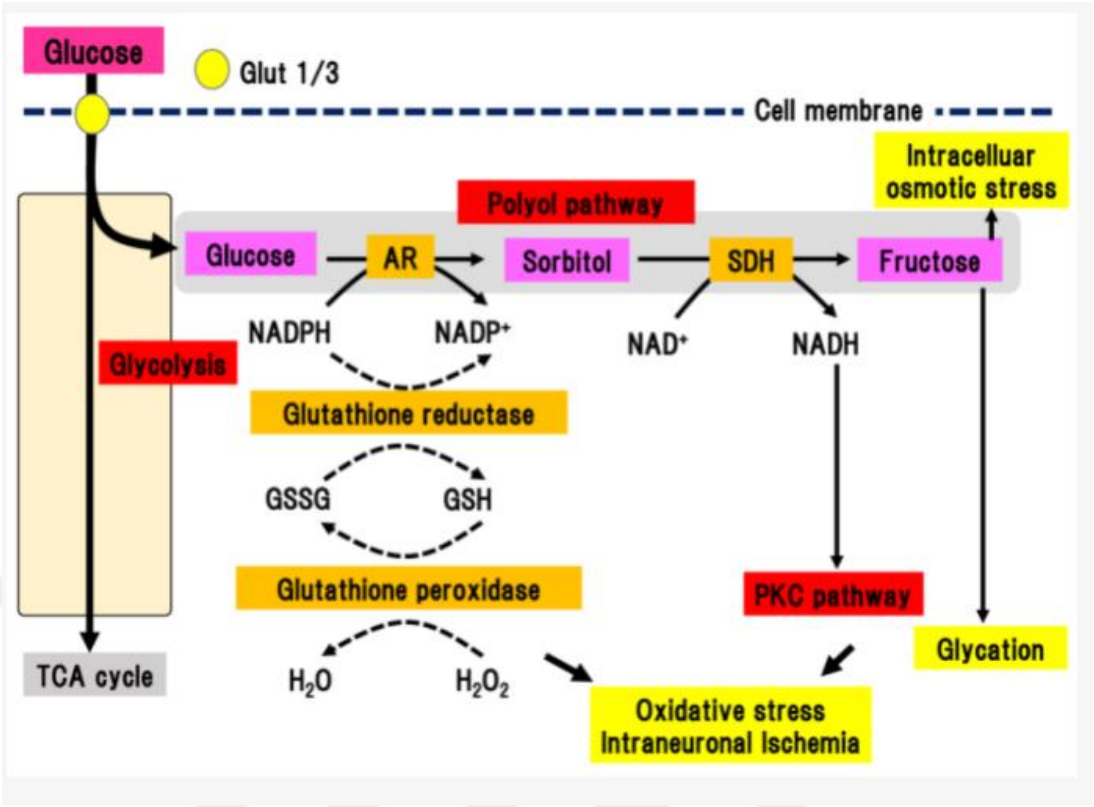
Fizyopatolojik mekanizma	**Nöropati alt-tipi**
Metabolik-mikrovasküler-hipoksik	Diyabetik polinöropati (DPN) Diyabetik otonom nöropati
İnflamatuvar-immün	Radikülopleksus nöropatileri (DRPN) Kranial nöropatiler Ağrılı distal nöropati ve kilo kaybı (diyabetik kaşeksi) Diyabette CIDP
Kompresyon ve tekrarlayıcı hasar	Bilekte median nöropati Dirsekte ulnar nöropati Fibula başında peroneal nöropati
Diyabet komplikasyonları	Ketoasidoz nöropatisi Kronik böbrek yetersizliği nöropatisi Büyük damar iskemisi ile birlikte nöropati
Tedavi ile ilişkili	İnsülin nevriti Hiperinsülin nöropatisi

Fazla glikoz, poliol yolu, yapısal proteinlerin enzimatik olmayan glikolizasyonu, protein kinaz C aktivitesi, poli (ADP-riboz) polimeraz yolağının aktivasyonu, nörotrofik faktörlerin azalması, artmış oksidatif stres ile diyabetik nöropati patogenezinde rol oynar (45) (Şekil 2).



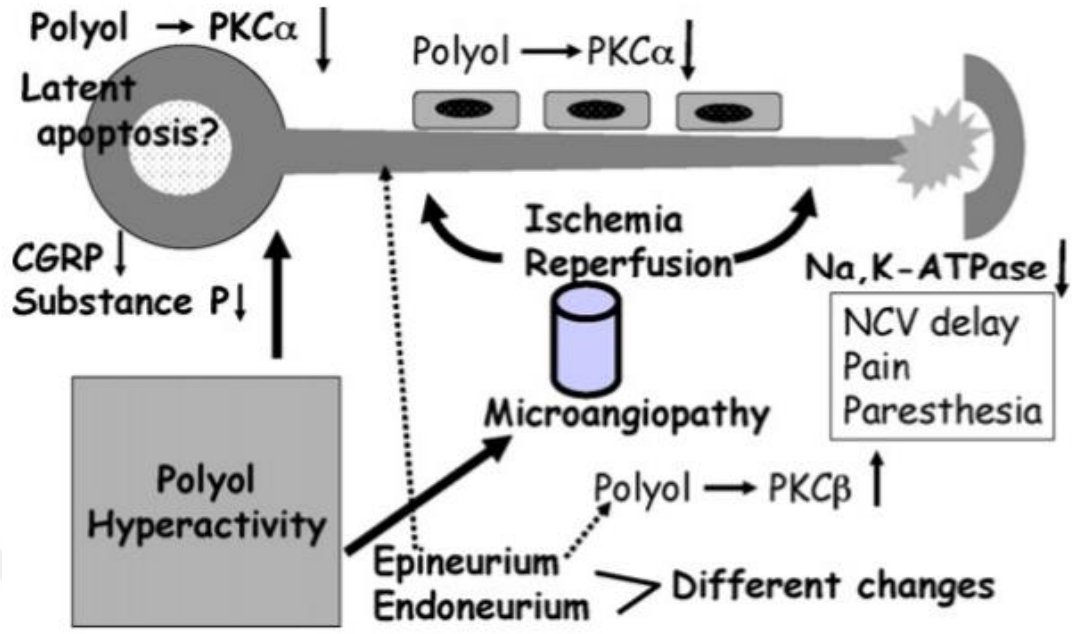
Şekil 2: Hipergliseminin Poliol Yolu, Protein Kinaz C Aktivitesi, Oksidatif Stres ile Diyabetik Nöropati Oluşturma Mekanizması (46)

Normoglisemi varlığında glikoz mitokondride oksidatif fosforilasyona katılarak ATP sentezlenmesini sağlar. Fakat hiperglisemi olduğunda fazla glikoz poliol yolu ile aldolaz redüktaz (AR) enzimi aracılığıyla sorbitole dönüşür. Ardından sorbitol, sorbital dehidrogenaz enzimi ile NADPH koenzimini kullanarak fruktoza dönüşür. NADPH azalır, nitrik oksit (NO), glutatyon sentezi bozulur. Bu da vasküler problemler ve serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur. Hiperglisemi olduğunda Schwan hücreleri de etkilenerek poliol yolu ile sinir hasarı ve dolayısıyla sinir iletiminde yavaşlama meydana gelebilir (46) (Şekil-3).



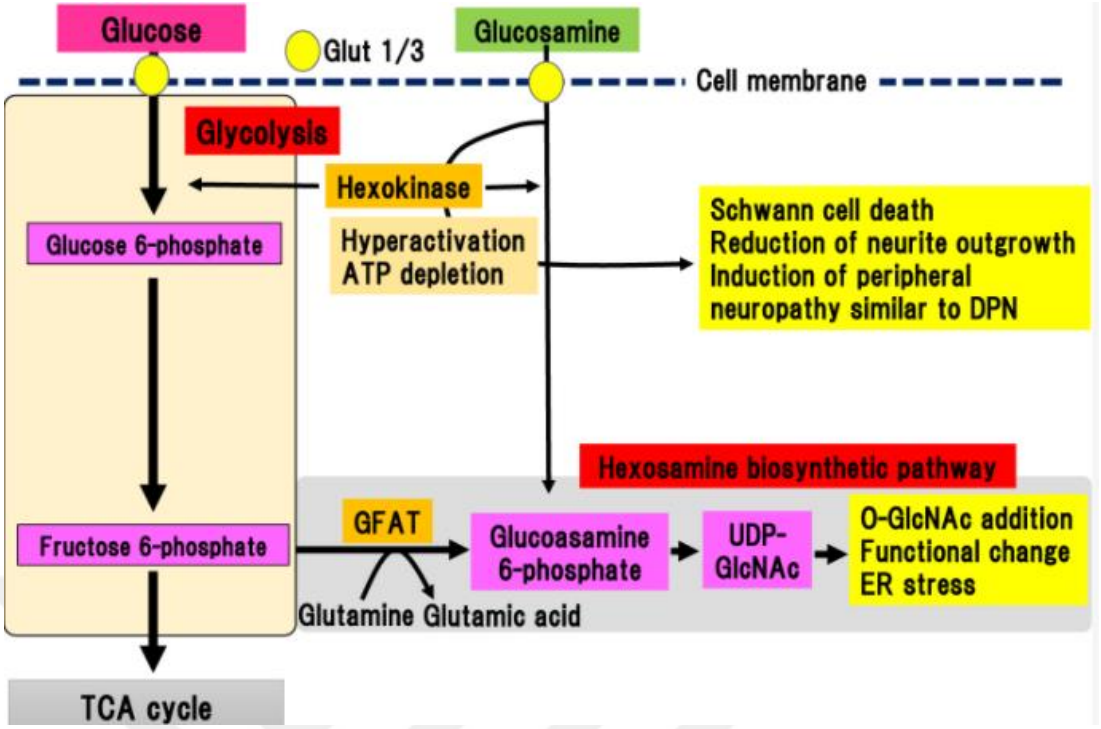
Şekil 3: Poliol Yolu ile Glikozdan Fruktoz Oluşması ile Hücre İçi Osmotik Stres ve Non Enzimatik Glikasyon Artması ile NADPH Azalması ve Serbest Oksijen Radikallerinin Artması (47)

Sinir dokusunda, poliol yolunun hiperaktivitesi membranöz PKC-α ekspresyonunu inhibe ederken vasküler duvardaki PKC aktivitesini artırarak PKC-β ekspresyonunu artırır. Bu olay sinir dokusundaki Na, K- ATPaz aktivitesini azaltır ve sinir iletimini yavaşlar (46) (Şekil-4).



Şekil 4: Poliol Yolun Hiperaktivitesi Sonucu Membranöz PKC-α Ekspresyonunu İnhibe Edilmesi, PKC-β Ekspresyonunu Artması ile K- ATPaz Aktivitesini Azalması ve Sinir İletimi Yavaşlaması (46)

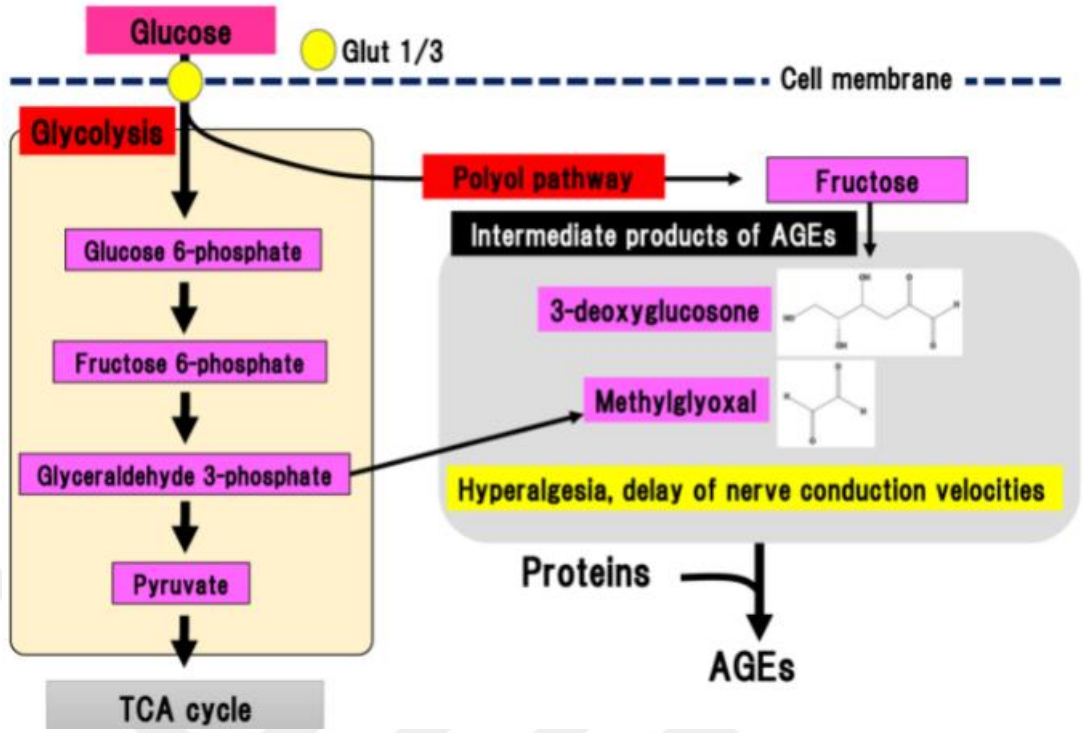
Fruktoz, hekzokinaz tarafından fruktoz-6- fosfata dönüştürülebilir. Fruktoz-6-fosfotaz glutamin-fruktoz-6-fosfat aminotransferaz (GFAT) ile glukozamin-6-fosfata dönüşür. Glukozamin 6-fosfat, glikozilasyon yoluyla proteinlerdeki serin/treonin kalıntılarına bağlanan üridin difosfat-N-asetilglukozamin (UDP-GlcNAc)'e dönüşür. Hekzokinaz yolundaki bu artış, artmış oksidatif stres ve serbest radikallerin üretilmesine neden olur. DPN patogenezinde heksozamin biyosentetik yolunun etkisine dair dolaylı kanıtlar olmasına rağmen, doğrudan kanıt gösterilememiştir (47) (Şekil-5).



Şekil 5: Hekzokinaz Yolu (47)

Glukozamin, hekzokinaz yolunun ana ürünü olan UDP-GlcNAc'nın prekürsör proteinlerinden biridir ve hekzokinaz yolunu taklit eder. Bu glukozamin yolu hücre içine glikoz alımını ve ATP üretimini azaltır, pankreasın β hücreleri ve hepatositlerde glukokinaz ekspresyonunu azaltır, hücre içi stresi ve apoptozu artırır (48).

Fazla glikoz non-enzimatik glikasyon ile proteinlerin amino gruplarına bağlanarak ileri glikasyon ürünleri (AGE) oluştururlar. AGE'ler kendileri hücre içi işlev bozukluğuna neden olabildikleri gibi reseptörlerine (RAGE) bağlanarak oksidatif stres ve ROS üretimine neden olacak sinyalleri başlattığı öne sürülmüştür. Ratlarda yapılan çalışmada schwann hücrelerinde AGE'ler glikozdan değil gliseraldehit ve glikaldehitten üretilmiş tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 β sitokinlerinin salgılanmasını sağlamış ve nükleer faktör (NF)-kappa B aktivasyonu ile mitokondriyal membran potansiyelini azaltmış ve apoptozu indüklediği gözlenmiştir (Şekil-6) (49).



Şekil 6: İleri Glikolizasyon Son Ürünlerinin (AGE'ler) Oluşması (47)

Mikrosirküler disfonksiyon ile periferik sinir disfonksiyonu arasında güçlü bir ilişki vardır. Mikrosirkülasyonda azalma, sinirleri besleyen damar duvarlarında daralma diyabetik nöropati patogenezinde sinir iskemisinin rolünü destekleyen bulgulardır (41).

2.3. VESTİBÜLER SİSTEM

Vestibüler sistem, sadece iç kulağı ve işitme sinirini değil; denge, hareket ve yürümeyi sağlayan serebellum, striatum, talamus, frontal ve prefrontal gibi merkezi sinir sistemi yapıları da içeren karmaşık bir sistemdir. Denge; vestibüler sistem, vizüel sistem ve somatosensorial sistemin koordineli çalışması ile sağlanır (50).

İç kulaktaki küçük yapılar, vestibüler aparatı oluşturur ve vücuttaki kafa hareketini ve yerçekimini algılar. Bu bilgiler beyindeki vestibüler merkez tarafından işlenerek dengeyi, uzaysal konum algısını ve hareket sırasında hedefin hareketsiz olarak görülmesini sağlar (51).

Vestibüler sistem bozukluğunda, baş dönmesi, dizziness, dengesizlik, bilişsel ve dikkat bozuklukları, görme keskinliğinde azalma gibi şikayetler ortaya çıkar (52).

2.3.1. Vestibüler Sistem Anatomi ve Fizyolojisi

Vestibüler sistem, periferik ve santral vestibüler sistem olarak iki bölümdür.

2.3.1a. Periferik Vestibüler Sistem

Periferik sistem iç kulakta bulunur. Kemik labirent, membranöz labirent ve tüy hücrelerinden oluşur. Bu sistem temporal kemiğin petröz kısmında bulunur (51).

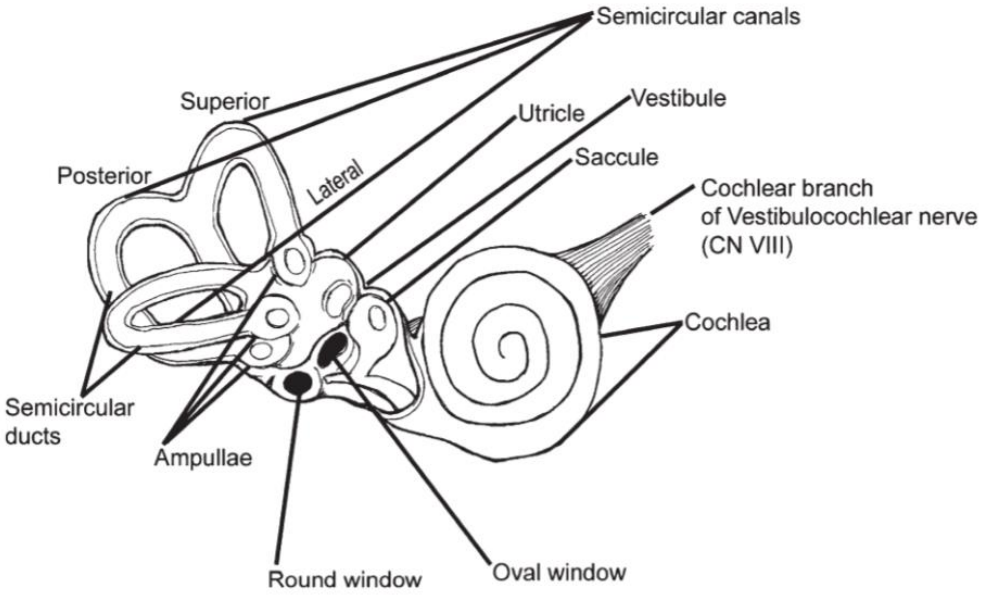
2.3.1a.1. Kemik Labirent

Kemik labirent SSK, koklea ve vestibülden oluşur. Koklea, salyangoza benzeyen spiral şekilli bir yapıdır ve içinde işitmeden sorumlu duyu hücreleri içeren korti organı bulunur.

Kemik labirentin içi beyin omurilik sıvısının içeriğine benzeyen perilenf sıvısı ile doludur (53). Bu sıvı perilenfatik kanal ile subaraknoid boşluğa boşalır (54).

2.3.1a.2. Membranöz Labirent

Membranöz labirent, duyu epiteli ve vestibüler aparattan oluşur, etrafı perilenf tarafından çevrilidir. İçinde ise benzer içeriğe sahip kokleada bulunan stria vaskülaristeki hücreler tarafından üretilen endolenf sıvısı bulunur (53). Membranöz labirent ile kemik labirent arasında bağlantı yoktur. Vestibüler aparat utrikül, sakkül, anterior (süperior), posterior (inferior), horizontal (lateral) SSK'nın membranöz kısımları olmak üzere 5 vestibüler organdan oluşur (Şekil 7) (51).



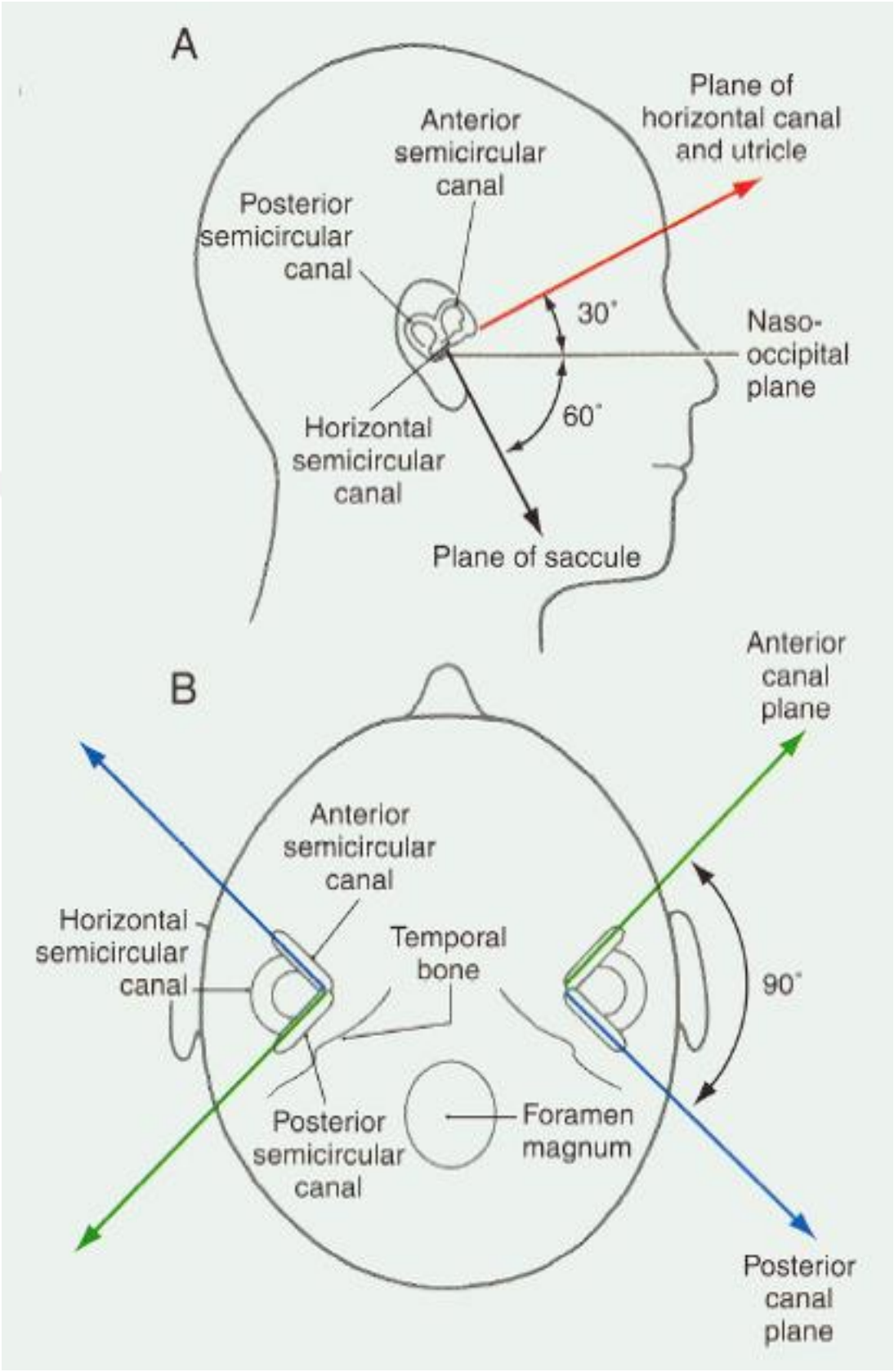
Şekil 7: Kemik Labirent ve Membranöz Labirent (51)

2.3.1a.2.1a. Semisirküler Kanallar:

Yarım daire kanalları, içinde bulunduğu kemik yarım daire kanallarıyla aynı temel yapıya sahiptir. Başın açısal hızlanmasını ve dönüşünü başlatan kinetik labirenti oluşturur. Anterior ve posterior kanallar 45 derece açıyla sagittal düzeyde ve lateral kanallar 30 derece açıyla aksial kesitte konumlanır (55) (Şekil 8).

Tablo 3: Semisirküler Kanalların Eşleşmesi

Sağ Anterior	Sol Posterior
Sol Anterior	Sağ Posterior
Sağ Lateral	Sol Lateral



Şekil 8: Semisirküler Kanallar ve Bulundukları Düzlemler (56)

Her kanal kendi düzlemindeki harekete duyarlıdır ve bu durum üç boyutlu vektör ile başın açısal ivmelenmesini sağlar.

Yarım daire kanalları utriküle açılır. Her bir kanalın ucunda ampulla denilen genişlemeler vardır. Ampullada, duyusal nöroepitel içeren krista ampullaris denilen yapı bulunur. Krista ampullaris, jelatinöz bir madde olan kupula ile kaplıdır. Krista ampullaris, histolojik olarak makulaya benzer fakat kupula daha kalındır ve otolit içermez. Lateral kanalın içindeki tüy hücrelerinin kinosilyumları utriküle doğru konumlanırken, anterior ve posterior kanaldaki tüy hücrelerinin kinesilyumları utrikülden uzağa konumlanır (54). Dönme hareketi endolenf hareketine neden olur. Kupula yer değiştirir ve tüy hücreleri hareketin tersine eğilir. Bunun sonucunda iyon kanalları açılır, tüy hücreleri depolarize olur ve afferent lifler uyarılır. Kafanın dönme hızı sabitlendiği zaman, kupula dik pozisyona geri döner ve membran potansiyeli normalleşir. Kafanın dönme hızı yavaşladığında kupula yer değiştirir, iyon kanalları kapanır. Bunun sonucunda hiperpolarizasyon olur ve afferent sinir uyarı iletimi azalır (57).

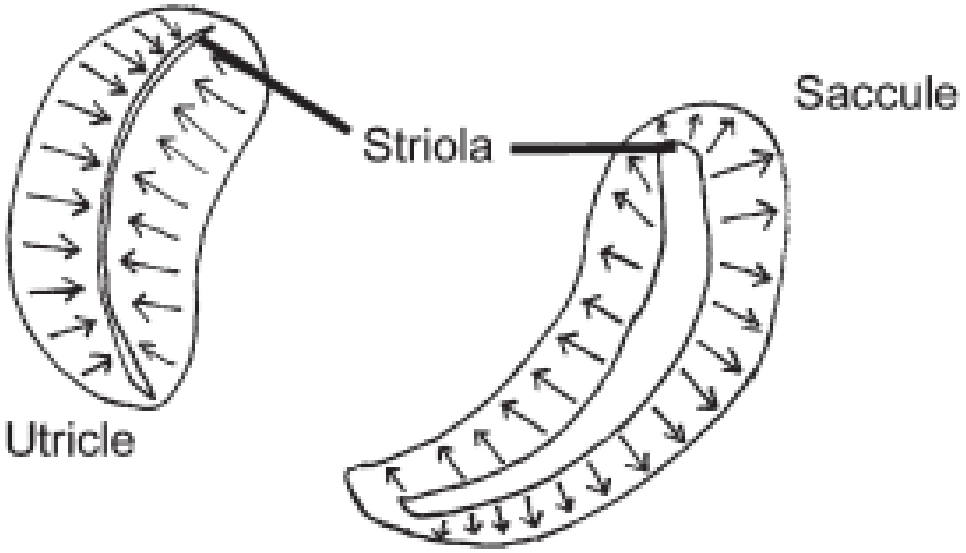
2.3.1a.2.1b. Utrikül ve Sakkül

Utrikül ve sakkül başın uzaydaki oryantasyonuna duyarlı olan, statik labirenti oluşturan yapılardır. Doğrusal ivme, yer çekimi gücü ve başın hareketlerine duyarlıdır. İkisi de makula adı verilen nöroepitel ile kaplıdır. Sakkülün makulası vertikal plandaki hareketi algılarken utrikül makulası horizontal plandaki hareketi algılar (57).

Makulanın içinde jelatinöz bir memran vardır ve üzerinde küçük kalsiyum karbonat partikülleri mevcuttur. Başın sabit pozisyonunda, otolitlerin endolenften daha yoğun olması sebebiyle tüy hücrelerinin sterosilyaları yer çekiminden etkilenir. Baş hareketi ve lineer hareket olduğunda otolit membran ve makula arasında sürtünme gücü oluşur bu da tüy hücrelerinin eğilmesine neden olur (58).

Makuladaki sterosilya, striola adı verilen eğrisel çizgi ile ilişkilidir. Bu çizgi utrikülde ince, sakkülde kalındır. Tüy hücrelerindeki kinosilya ve sterosilya utriküldeki striolaya doğru yönlenir (Şekil-9). Başın eğim derecesine bağlı olarak tüy hücrelerinde çeşitli uyarımlar meydana gelir. Başın hareketine bağlı olarak bir grup tüy hücresi uyarılır, bir grup tüy hücresi inhibe olur, bir grup tüy hücresinde ise

değişiklik olmaz. Bu karmaşık yanıt paterni, baş pozisyonu ile merkezi sinir sistemi arasındaki ilişki açısından önemlidir (59).



Şekil 9: Utriküldeki İnce Striola, Sakküldeki Kalın Striola (51)

Makulanın adaptasyon özelliği de vardır. Baş birkaç saniye boyunca eğildiğinde, tüy hücreleri bükülür ve depolarize membran potansiyeli normale döner. Bu tüy hücrelerinin daha fazla pozisyon değişikliğine tepki vermesini sağlar (58).

2.3.1a.3. Tüy Hücreleri

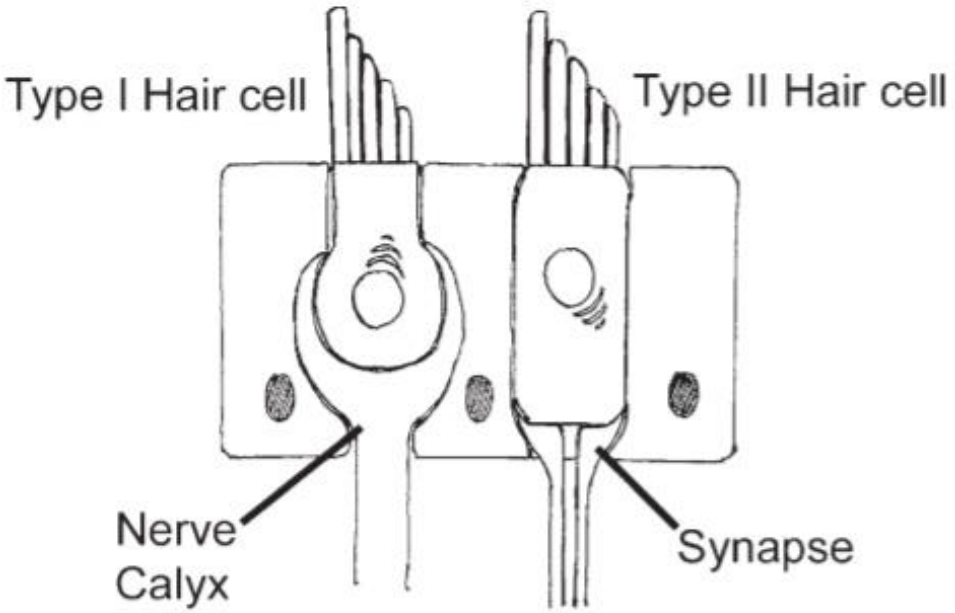
Vestibüler sistemde makula ve krista ampullaris olmak üzere iki tip duyusal nöroepitel bulunur. Bu yapılar, tüy hücreleri adı verilen çubuk şeklinde mekanoreseptörler içerir. Bu reseptörler nöroepitel membranında gömülüdür. Tüy hücreleri tek bir kinosilyum ve apikal ucunda yaklaşık 70-100 adet sterosilya içerir. Kinosilyumlar 9+2 şeklinde çift mikrotübüllerden oluşur ve hareketsizdir. Buna karşılık sterosilya aktin bakımından zengin paralel filamentlerden oluşur (51).

Baziller zarın etkileşmesiyle sterosilyumlar kinesilyuma doğru hareket eder. Bu hareketle tüy hücreleri tektoriyal membrana sürtünür, potasyumdan (K) zengin endolenf sıvı ile temasta bulunan tüy hücrelerindeki kanalların açılmasıyla K tüy hücrelerine akar. Bunun sonucunda hücre depolarize olur ve tüy hücrelerinin tabanındaki Ca kanalları açılır ve nörotransmitter salgılanır. Bu da afferent vestibüler siniri uyarır. Böylece mekanik enerji nöral sinyallere dönüşür.

Sterosilyumun kinesilyumdan uzaklaşması ile kanallar kapanır ve hiperpolarizasyon olur (54).

İki tip tüy hücresi vardır. Tip 1 tüy hücresi yuvarlak bir tabana sahiptir ve sinir kaliksi ile çevrilidir. Tip 1 saç hücreler, istirahat deşarj değişkenliğinin yüksek olduğu düzensiz afferentlerle sinaps yapar.

Tüy hücrelerin çoğunluğu tip 2 tüy hücrelerdir. Genellikle istirahat deşarj değişkenliğinin düşük olduğu düzenli afferent sinirlerle sinaps yapar. Her iki tüy hücreleri de aynı zamanda vestibüler nükleustan gelen efferent sinirlerle ilişkilidir (Şekil 10) (51).



Şekil 10: Tip 1 Tüy Hücresi ve Tip 2 Tüy Hücresi (51)

2.3.1a.4. Vestibüler Ganglion

Scarpa ganglionu olarak da adlandırılan vestibüler ganglion iç kulak yolunun lateralinde yer alır. Vestibüler ganglion, 20.000'e yakın bipolar hücreden oluşur. Krista ampullarisin tüy hücrelerinden ve makuladan gelen afferent uyarıları alır. Vestibüler ganglion süperior ve inferior olmak üzere ikiye ayrılır ve isthmus ile bağlanır. Süperior dalının periferik lifleri süperior ve lateral yarım daire kanalların

krista ampullarisi ve utrikülun makulası ile sonlanır. Sakkülün makulası ve posterior yarım daire kanallarının ampullası vestibüler ganglionun inferior dalının periferik liflerinden dal alır (59).

2.3.1a.5. Vestibüler Sinir

Vestibüler ganglionun süperior ve inferior dallarından gelen aksonlar birleşerek vestibüler siniri oluşturur. Vestibüler sinir, koklear sinir ile birlikte vestibülokoklear sinir olarak adlandırılır. Fasial sinir, nervus intermedius ve labirent arter ile seyreder. Petröz temporal kemik içinden posterior fossaya sonra da internal akustik kanala geçer. Bu noktada, vestibüler sinir koklear sinirden ayrılır. Afferent vestibüler liflerin çoğu ponstaki ipsilateral vestibüler nuklear komplekse uzanır. Afferent vestibüler liflerin bazıları ise serebellumun flokkulonodüler bölgesine ve vermian kortekse uzanır (60).

2.3.1a.6. Vestibüler Nükleus Kompleksi

Bu kompleks en büyüğü medial vestibüler çekirdek olmak üzere süperior, lateral ve inferior adı verilen dört temel çekirdekten oluşur (59). Bu çekirdekler aynı zamanda Schwalbe, Bechterew, Deiter ve Descending olarak da adlandırılır ve dördüncü ventrikülde bulunurlar. Medial sütun, medial vestibüler çekirdekten oluşurken lateral sütun süperior, lateral ve inferior vestibüler çekirdekten oluşur. Medial vestibüler çekirdek lateral yarım daire kanallarının krista ampullaristen gelen afferent liflerini alır (59).

Santral vestibüler sistem içerisinde yer alan yükselen aksonal lifler, medial longitudinal fasikül üzerinden hareket ederek ekstraoküler kasların motor çekirdekleri ve VOR arasında aracılık ederler. Medial vestibülospinal traktın inen uzantıları ile baş ve boyun koordinasyonunu sağlayan vestibüler spinal refleksi kontrol eder.

Süperior vestibüler çekirdek aynı zamanda superior ve posterior yarım daire kanallarından afferent girdi alır. Medial vestibüler çekirdek gibi VOR'u koordine etmek için ekstraoküler kaslara medial longitudinal fasikülüs üzerinden yükselen efferent lif gönderir (55).

Lateral vestibüler çekirdek krista ampulla, makula ve vestibuloserebellumdan afferent lifler alan, vestibüler çekirdekler arasında en büyük gövdeye sahip olan

çekirdektir. Bu çekirdekten gelen uzantılar lateral vestibüler traktı oluşturur. Bu trakt, vestibülo-spinal refleks yoluyla refleks tonusu ve ekstremitelerin proksimal ekstansör kaslarını koordine ederek duruş ve dengeyi sağlar (55).

İnferior vestibüler çekirdek, utrikül ve sakküllün makulasından gelen bilgileri alır. Bu çekirdeğin, diğer üç çekirdeğe ve serebelluma giden uzanımları vardır (55).

2.3.1b. Santral Vestibüler Sistem

2.3.1b.1. Vestibüloserebellum

Adaptif işlemci gibi işlev gören serebellum gerektiğinde inhibitör girdiler ile vestibüler girdiyi yeniden ayarlar. Serebellumun flokkulonodüler lob ve vermian korteksinden vestibuloserebellum oluşur. Serebellumdan uzanan lifler doğrudan ipsilateral vestibüler çekirdek ve ipsilateral fastigial çekirdeğe gider. Fastigial çekirdekten gelen uzanımlar jukstarestiform gövde üzerinden kontralateral vestibüler çekirdeğe gider. Bu alan postural refleks ve oryantasyon açısından önemlidir (60).

Serebellar flokkulus, VOR kazancını, süresini ve makuladan gelen afferent aktivitenin işlenmesini ayarlar. Anterior süperior vermis ise vestibüler sinyali kodlayarak ve aksiyal kaslardan gelen propioseptif girdiyi alarak vestibülo-spinal refleksin düzenlenmesinde rol oynar (53).

2.3.1b.2. Daha Üst Kortikal Yapılar

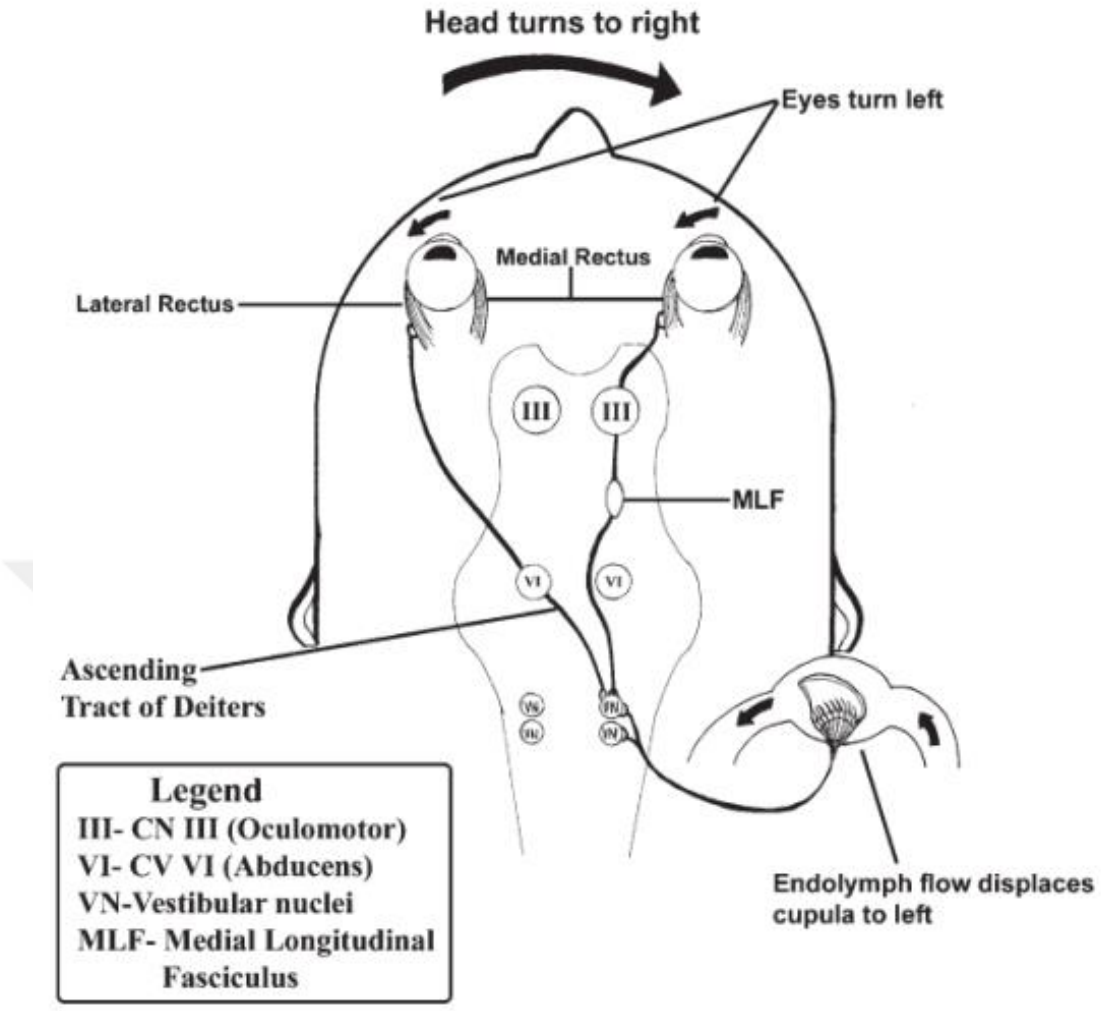
Kompleks kortikal vestibüler bağlantılar net anlaşılamamakla birlikte primatlarda yapılan çalışmalarda vestibüler uyarı alan bölgeler parietoinsüler vestibüler korteksi (PIVC), intraparietal sulkusun 2v bölgesini, santral sulkusun 3v bölgesini içerir. PIVC, primatlarda ana vestibüler kortikal bölge olarak düşünülmektedir (61). İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, ana kortikal işlem bölgesinin büyük olasılıkla parietal veya insüler korteks içinde veya yakınında olduğu gösterilmiştir (62).

Talamus ve hipokampüste de vestibüler bağlantıların olduğu düşünülmektedir. Bazı yukarı çıkan vestibüler lifler talamusun ventral posterior nukleusuyla bağlantı yapar ve kortekse ulaşır. Hipokampüsün uzaysal oryantasyon ve uzaysal hafızanın işlenmesi açısından önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Başın ve vücudun hareketi ile ilgili vestibüler girdi, bu işlevler için gereklidir (63).

2.3.1b.3. Vestibülo-Oküler Refleks (VOR)

VOR baş hareketi sırasında göz hareketlerini koordine ederek retinal görüntüleri sabitler. VOR, vestibüler çekirdek, SSK ve başın hareketi sırasında ters yöne hareket eden konjuge göz hareketlerini yaptıran ekstraoküler kaslar olacak şekilde üç nöronlu refleks arkını içerir (61).

Örneğin, baş sağa döndüğünde endolenf akışı SSK'ların ampullasına doğru gider ve kupulanın sola doğru eğilmesine neden olur. Böylelikle sağdaki tüy hücreleri depolarize soldaki tüy hücreleri ise hiperpolarize olur. Bunun sonucunda sağ vestibüler sinirin afferent liflerinin ateşlenmesinde artışa ve uyarıların ipsilateral superior nükleus, medial nükleus ve serebelluma gönderilmesini sağlar. Uyarıcı impulslar medial longtudinal fasikülus ile sağ okülomotor nükleusa ve Deiters'ın yükselen traktı ile sol abdusens nükleusa iletilir. Bunun sonucunda da ipsilateral medial rektus ve kontralateral medial rektus kasılarak gözün sola hareketini sağlar (53). Göz hızı ve baş hızı uyuşmazsa, serebellumun flokkulonodüler lobundan gelen girdiler bu çelişkiyi düzeltmek için vestibüler çekirdeklere iletilir (61).



Şekil 11: Vestibülo-Oküler Refleks (51)

2.3.1b.4. Vestibülo-Spinal Refleks

Bu refleks makula, krista ampullaris, görsel sistem, beyin sapı ve serebellumdan gelen girdilerin birleştiği karmaşık bağlantıları içerir. Postür ve dengeyi korumayı amaçlar. Lateral ve medial vestibüler spinal traktların ikisini de içerir. Lateral vestibüler trakt ana yoldur ve lateral vestibüler çekirdekten orijin alır. Efferent vestibüler sinyalleri cevaplar, ipsilateral lateral vestibüler trakt ile otolitik organ makulasından lateral vestibüler nukleusa taşınır. İpsilateral gövde ve proksimal ekstremite ekstansörleri monosinaptik etki ile aktive olurken kontralateral proksimal ekstansör kaslarda disinaptik etki ile inhibe olur (58).

Başın açısal dönüşü SSK'lar ile algılanır, medial vestibüler traktın köken aldığı medial vestibüler çekirdeğe iletilir. Bu trakt servikal spinal korddaki bilateral

motor nörona uzanım gösterir. Bu servikal aksiyal kasları aktive eder ve baş ve boyun hareketini koordine eder (51).

Vestibulospinal ile ilgili başka bir refleks vestibulokolik reflekstir. Bu refleks başı stabilize eder ve başın uzayda hareketi için boyun kaslarını aktive eder (53).

2.3.2. Vestibüler Sistemin Değerlendirilmesi

Vertigo, dizziness ve dengesizlik gibi vestibüler semptomlar özellikle yaşlılarda olmak üzere her yaşta görülür. Hastaların %5-10'u acil hekimleri tarafından görülürken %10-20'si nöroloji ve KBB uzmanları tarafından görülür (64).

Vestibüler fonksiyonun değerlendirilmesi, nöro-otolojik muayeneyle birlikte hastanın anamnezinin alınmasıyla başlar. Vestibüler sistem patolojilerinde baş dönmesi, dengesizlik, mide bulantısı, kusma ve halsizlik gibi tipik şikayetler olabilir. Bu semptomlar vestibüler sistem ve merkezi sinir sisteminin ilgili bölgelerinin etkilenimi sonucu olabilir. Örneğin vestibüler ataksi ve postural dengesizlik vestibülo-spinal yoldaki patolojiden; mide bulantısı ve kusma ise inen veya çıkan vestibülotonomik yolun bağlantılı olduğu medüller kusma merkezinden kaynaklanabilir.

Göz küresindeki rotatuar hareket, periferik vestibüler sistem disfonksiyonu nedenli olabilir. Bununla birlikte görülen spontan nistagmus SSK'daki lezyonu düşündürür. Semptomlara ek olarak epizodların sıklığı, süresi, tetikleyici faktörler de santral ve periferik vertigoyu ayırt etmeye yardımcı olur.

Vertigo semptomu olan hastalarda ilk baştaki klinik muayene ve laboratuvar sonuçları normal olabilir. İşitme kaybı, tinnitus gibi otolojik semptomların varlığı da genellikle periferik vestibüler sistem patolojilerini düşündürür (65).

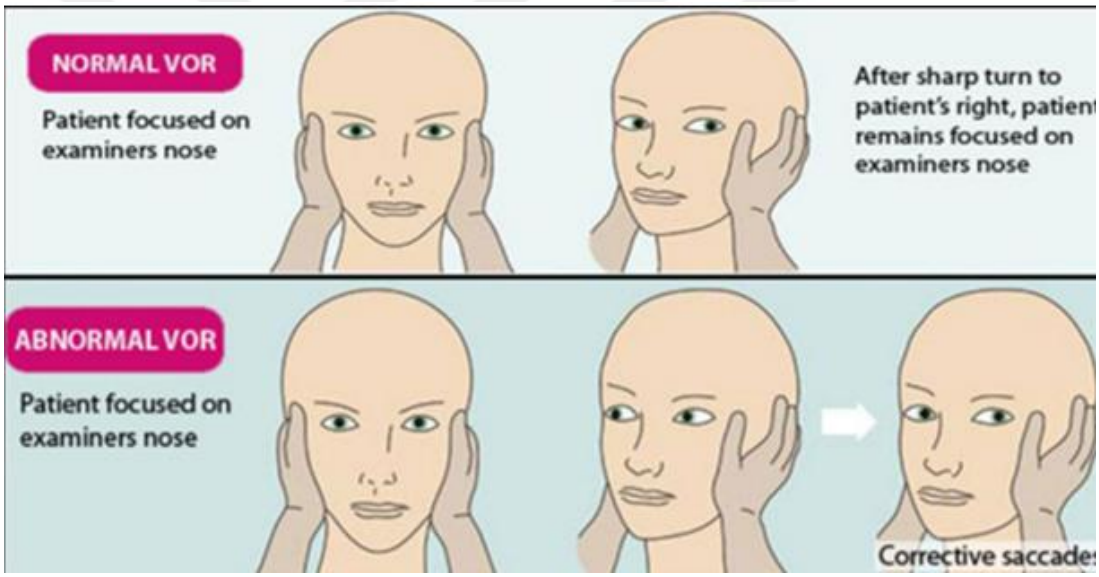
Vertigo veya diziness hastalık tanısı değil, patolojik veya fizyolojik süreç çeşididir. Doğru alınan anamnez ve kapsamlı klinik muayene ile hastaların çoğunda tanı konulsa da bazı hasta gruplarında doğru tanıya ulaşmada ve optimal tedavide vestibüler fonksiyon testleri kullanılır. Teknolojiyle birlikte geliştirilen vestibüler fonksiyon testleri klinikte vestibüler hastalıklara tanı koymayı kolaylaştırmıştır (64).

2.3.2.1a. Video Baş Savurma Testi (Video Head Impulse Test, v-HIT)

Dengenin karmaşık fizyolojisi nedeniyle vestibüler fonksiyonun değerlendirilmesi zordur. Ancak iç kulaktaki vestibüler duyu reseptörleri ve göz

hareketleri ile ilişkili olan VOR vestibüler fonksiyonun değerlendirilmesiyle ilgili indirekt indikatördür.

Baş savurma testi (HIT), 1988 yılında Halmagyi ve Curthoys tarafından geliştirilen baş savurma hareketleri ile göz hareketlerinin analiz edilerek VOR'un değerlendirildiği hızlı ve kolay bir testtir (66). Bu test ile horizontal yarım daire kanallarındaki periferik vestibüler patoloji tespit edilir. Muayene eden kişi küçük, hızlı, pasif baş hareketleri yaptırırken hasta bir hedefe bakışını sürdürür. Eğer yarım daire kanal fonksiyonu bozulursa, VOR yetersizdir ve baş hareketleri yapıldığında hasta hedefe bakışını sürdürmesi için refiksasyon sakkadı meydana gelir (Şekil-12) (67). Çıplak gözle tespit edilebilen bu düzeltici sakkad, overt (açık) sakkad olarak adlandırılır. Çıplak gözle tespit edilemeyen sakkad ise covert (gizli) sakkad olarak isimlendirir. HIT ile covert sakkadlar tespit edilemeyebilir.



Şekil 12: Baş Savurma Testi (HIT) (67)

VOR'u daha doğru değerlendirmek için MacDougall ve arkadaşları tarafından baş hareketi sırasında göz hızını video-okülografi sistemi ile ölçen v-HIT geliştirilmiştir. V-HIT ile altı yarım daire kanalı ayrı ayrı değerlendirilir. Horizontal hareketler baş savurma testindekine benzer şekilde yapılır. Süperior ve posterior yarım daire kanalları test etmek için vertikal kanalların olduğu düzlemde (sol anterior-sağ posterior kanal düzlemi (LARP) ve sağ anterior-sol posterior kanal düzlemi (RALP)) hastanın başı vücuda doğru 35-45 derece olacak şekilde açısal hareket yaptırılarak VOR kazançları ve sakkadlar analiz edilir (68).

2.3.2.1b. Kalorik Test

Kalorik test, vestibüler sistemin fonksiyonel durumunu değerlendiren kullanışlı bir klinik araçtır. Lateral yarım daire kanalları ve yarım daire kanallarının afferentlerini test etmek için VOR kullanılır. Yarım daire kanallarının içindeki endolenf (hava veya su yolu ile), sıcak uyaran verildiğinde lateral yarım daire kanallarından ampullaya doğru yapay bir akım oluşturulur. Bu akıma bağlı olarak aynı yönde nistagmus meydana gelir. Soğuk uyaran uygulandığında ampulladan endolenfe ters yönde akım oluşur ve karşı yöne nistagmus meydana gelir (69).

Kalorik test aynı zamanda komalı hastanın muayenesinde kullanılır. VOR arkı sağlam beyin sapı gerektirir. Gözleri orta hatta hareketsiz olan komalı hastada VOR alınamıyorsa beyin sapında patoloji düşünülür (70).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. OLGU SEÇİLMESİ VE GRUPLANDIRILMASI

Bu çalışma, Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji ve Kulak Burun Boğaz Klinikleri ile birlikte yürütüldü.

Çalışma, Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/48 sayılı kararı ile etik açıdan uygun bulundu (Ek 1).

Çalışma 01.12.2021 ve 01.12.2022 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılar yapılacak işlemler hakkında bilgilendirildi, gönüllü onam formu alındı. Katılımcılar arasında cinsiyet, sosyoekonomik ve sosyokültürel düzey farkı gözetilmedi. Çalışmaya herhangi bir nöro-otolojik şikâyeti olmayan diyabetik polinöropatisi olan (n=30) ve olmayan (n=30) toplam 60 Tip 2 Diabetes Mellitus tanılı hasta ve 26 sağlıklı gönüllü birey dahil edildi. Katılımcılar için yaş aralığı 30-55 yıl olarak belirlendi.

Dahil etme kriterleri:

DPN+ hasta grubu (n=30):

- Tip 2 DM+DPN tanısı almış olması,
- Bilinen herhengi bir vestibüler patoloji olmaması,
- Normal otoskopik muayene bulgusu,
- Bilateral Tip A timpanogram ve ipsilateral akustik refleks elde edilmesi
- Saf ses ortalamasının ≤ 25 dB (desibel) olması

DPN- hasta grubu (n=30):

- Tip 2 DM tanısı almış olması,
- Bilinen herhengi bir vestibüler patoloji olmaması
- Normal otoskopik muayene bulgusu
- Bilateral Tip A timpanogram ve ipsilateral akustik refleks elde edilmesi

- Saf ses ortalamasının ≤ 25 dB (desibel) olması

Kontrol grubu (Sağlıklı gönüllü, n=26)

- Eşlik eden herhangi bir hastalığı olmaması

Dışlama kriterleri:

- Tip-I Diabetes Mellitus
- Hamilelik
- Devam eden veya bilinen vestibüler patoloji
- Ototoksik ilaç alımı
- Geçirilmiş kulak ameliyatı
- Kulak akıntısı
- Kafa travması öyküsü
- Gürültüye maruz kalma
- İşitme kaybının olması
- Ailede sağırlık öyküsü
- Hipertansiyon,
- Menenjit/ensefalit,
- Meniere hastalığı, migren veya metabolik bozukluk öyküsü

Tip 2 DM tanısı olan hastaların HbA1C düzeyi kaydedildi. Tip 2 DM hastalarına EMG yapılarak DPN hasta grubu oluşturuldu.

Çalışma kapsamında tüm katılımcılara nörootolojik muayene, otoskopik muayene, saf ses odyometri testi, v-HIT ve kalorik test yapıldı.

3.2. GEREÇ VE YÖNTEM

3.2.1. Nöro-Otolojik Değerlendirme

Hastaların nöro-otolojik değerlendirmesinde; spontan ve bakış nistagmusu (gaze evoked) bakıldı. Ek olarak baş sallama (head shake) testi, statik ve dinamik vestibülospinal sistem değerlendirmesi (Romberg ve Fukuda adımlama testi), dinamik vestibülo-oküler sistem değerlendirmesi (Dix-Hallpike, Supin Roll test, Deep Head Hanging test), servikal vertigo testleri yapılarak patoloji saptanan katılımcılar çalışma dışında bırakıldı.

3.2.2. Otoskopik Muayene

Katılımcıların otoskopik muayenesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Polikliniği'nde kulak burun boğaz hastalıkları hekimi tarafından yapıldı. Normal kulak zarı ve dış kulak yolu görünümüne sahip katılımcılar çalışmaya dahil edildi.

3.2.3. Odyometrik Değerlendirme

Saf ses odyometri testi, MADSEN *Astera*^{2} (GN Otometrics, Danimarka) klinik odyometre cihazıyla sessiz odada yapıldı. Hava yolu işitme eşikleri TDH-39 kulak üstü kulaklık ile kemik yolu işitme eşikleri B-71 kemik vibratör ile değerlendirildi.

Katılımcıların hava yolu işitme eşikleri 0,25-8 Kilohertz (kHz) arası frekanslarda; kemik yolu işitme eşikleri 0,5-4 kHz arası frekanslarda değerlendirildi. Saf ses ortalaması her bir kulak için 0,5-1-2-4 kHz'de belirtilen işitme eşiklerinin aritmetik ortalaması alınarak hesaplandı.

3.2.4. V-HIT Uygulaması

V-HIT testi, EyeSeeCam^{TM} v-HIT (Interacoustics, Middelfart, Danimarka) cihazı ile yapılmıştır. Hastalar bir sandalyeye oturtuldu. Hedef nokta ile hasta arasındaki mesafe 120 cm olarak ayarlandı. Göz hareketlerinin kaydını sağlayan gözlük, hastanın gözünü rahatsız etmeyecek şekilde yerleştirilmiştir. Hastalara gözlerini açık tutması, gözlerini kırpmaması ve hedef noktaya sabit bir şekilde bakmaları istendi. Baş ve göz kalibrasyonu yapılarak teste başlanmıştır. İlk olarak horizontal SSK'lar ardından vertikal SSK'lar değerlendirildi.

3.2.5. Kalorik Test:

Kalorik test yapmak için "VisualEyes^{TM}" (Micromedical Technologies, Amerika Birleşik Devletleri) cihazı kullanıldı. Test sırasında hasta yatar pozisyonda iken başı horizontal semisirküler kanalı vertikal düzleme getirebilmek için 30° eleve edildi. Dış kulak yoluna soğuk uyaran 24°C hava ile sıcak uyaran ise 44°C hava ile 60 saniye süre ile irrige edildi. Uyaran verildikten sonraki yaklaşık 2 dakika içinde oluşan yavaş faz nistagmus hızının en yüksek değeri hesaplandı. Kanal parazisi (UW) ve yön üstünlüğü (DP), Jonkees formülü ile hesaplandı.

Jonkees formülünde UW = ((RW + RC) - (LW + LC)) / (RW + LW + RC + LC) x 100 ve DP = ((RW + LC) - (LW + RC)) / (RW + LW + RC + LC) x 100 ile

hesaplanmaktadır. Bunun sonucunda da UW %25 üstü, DP %35 üstü patolojik olarak kabul edildi.

3.2.6. Elektrofizyolojik İncelemeler

Sinir iletim çalışması, Medelec Synergy Nicolet AT2 EMG/EP sistemi (Nicolet Biomedical, Madison, WI, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Hasta ve kontrol gruplarının nörolojik muayeneleri ve elektrofizyolojik değerlendirmeleri aynı elektrofizyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Ulnar, median, peroneal ve tibial sinirlerde tek taraflı motor sinir çalışmaları gerçekleştirildi. Median ve ulnar sinirlerde tek taraflı duyusal çalışmalar yapıldı. Süperfisyal peroneal ve sural duyusal sinir iletim çalışmaları çift taraflı olarak kaydedildi. Sural, süperfisyal peroneal, median ve ulnar sinirlerin duyusal sinir iletim ölçümlerinde standart antidromik yöntemler kullanıldı. Tüm duyusal sinir kayıtları için sinyal-gürültü oranını iyileştirmek amacıyla (genellikle 10 tekrar) bir ortalama kullanıldı. Yüzeyel bar kayıt ve yüzeyel bipolar kayıt elektrotları (Nicolet EDX) duyusal sinir iletim çalışmasında kullanıldı. Şüpheli karpal tünel sendromu durumunda, median motor ve duyusal sinir iletim çalışmaları çift taraflı olarak gerçekleştirildi. Motor sinir iletim ölçümleri için bileşik kas aksiyon potansiyeli genliği, distal latans, sinir iletim hızı hesaplandı. Duyusal sinir kayıtlarında, bazal-tepe latans, bazal-tepe sinir iletim hızı ve duyusal sinir aksiyon potansiyeli genliği ölçüldü. Duyusal sinirin latansı, ilk negatif sapmaya ve negatif tepeye ölçüldü. Duyusal NCV, başlangıç ve tepe latansları kullanılarak hesaplandı. Duyusal NAP genliği, bazdan negatif tepeye ölçüldü. Motor uyarılar için stimülasyon süresi 0.2 ms, duyusal uyarılar için 0.1 ms idi. Filtre ayarları, duyusal sinir iletim çalışması için 20 Hz-2kHz, motor sinir iletim çalışması için 5Hz-10kHz idi. Tüm deneklerde deri sıcaklığı 31°C ile 34°C arasında tutuldu.

3.2.7. İstatistiksel Analiz:

Bu çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS 20.0 programı (IBM Corporation, New York, NY) kullanıldı. Tüm gruplara ait tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldı ve örnekler karşılaştırıldı. Niteliksel değişkenler için Ki-kare testi (veya Fisher's exact test) kullanıldı. Nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında ikiden fazla nonparametrik grup verilerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis test,

nonparametrik ikili grup verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U Test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya DPN'si olmayan 30 (23 kadın 7 erkek) Tip 2 DM'li hasta, DPN'si olan 30 (17 kadın 13 erkek) Tip 2 DM tanılı hasta ve 26 (19 kadın 7 erkek) sağlıklı gönüllü katılımcı dahil edildi. Katılımcıların yaş, cinsiyet dağılımı, diyabet süresi, açlık kan şekeri, glikolize hemoglobin (Hba1c) düzeyleri Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4: Demografik Özellikler (DPN: Diyabetik Polinöropati)

		DPN + (n: 30)	**DPN-** (n: 30)	**Kontrol** (n: 26)	**p-Değeri**
Cinsiyet (K/E); *n*		17/13	23/7	19/7	[a] 0,21
Yaş (*yıl)*	*Ort±Std. S*	51,67 ± 7,45	48,37 ± 9,9	48,0 ± 5,0	[b] 0,08
	Ortanca (Aralık)	54 (30-66)	51(20-62)	47 (40-58)	
Diyabet Süresi *(yıl)*	*Ort±Std. S*	10,57 ± 6,69	6,98 ± 5,70	-	[c] 0,02
	Ortanca (Aralık)	9 (5-85)	7 (5-20)	-	
Kan Şekeri (mg/dl)	*Ort±Std. S*	154,10 ± 50,29	142,70 ± 56,51	-	[c] 0,02
	Ortanca (Aralık)	140 (78-337)	124 (84-318)	-	
HBa1c *(%)*	*Ort±Std. S*	12,10 ± 14,04	7,95 ± 2,46	-	[c] 0,13
	Ortanca (Aralık)	8 (5-85)	7 (5-15)	-	

*[a]Fisher's Exact Test, [b]Kruskal Wallis test, [c]Mann Whitney U Test, *p<0,05*

Yön üstünlüğü (DP) parametresine bakılarak yapılan kalorik testte diyabetik polinöropatili hasta gruplarının (DPN+) %83,3'ünün (5 hasta) sonuçları bozukken, polinöropatisi olmayan diyabet hasta gruplarının (DPN-) %16,7'sinin (1 hasta) sonucu bozuk olarak değerlendirildi. Kontrol grubunun ise kalorik test sonuçları normaldı. DPN+, DPN- ve kontrol grubunun DP değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,03) (Tablo 5).

Tablo 5: Diyabetik polinöropatisi **(**DPN) olan Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) olgularının yön üstünlüğü (DP) verileri istatistiksel olarak anlamlı şekilde patolojik olarak saptandı.

			Grup			
			DPN-	**DPN +**	**Kontrol**	**p-Değeri**
DP	Normal (0-0,34)	*N*	29	25	26	***[a]0,03****
		DP %'si	*%36,3*	*%31,3*	*%32,5*	
		Grup %'si	*%96,7*	*%83,3*	*%100,0*	
	Patolojik (0,35-1)	*Sayı (n)*	1	5	0	
		DP %'si	*%16,7*	*%83,3*	*%0,0*	
		Grup %'si	*%3,3*	*%16,7*	*%0,0*	

*[a]Pearson Chi-Square, *p<0,05*

Kanal parezi (UW) parametrisine bakılarak yapılan kalorik testte diyabetik polinöropati hasta gruplarının (DPN+) %87,5 (7 hasta) sonuçları bozukken polinöropatisi olmayan diyabet hasta gruplarının (DPN-) %12,5 (1 hasta) sonucu bozuk olarak değerlendirildi. Kontrol grubunun ise kalorik test sonuçları normaldi. DPN+, DPN- ve kontrol grubunun UW değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,004) (Tablo 6).

Tablo 6: Diyabetik polinöropatisi **(**DPN) olan Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) olgularının kanal parezisi (UW) verileri istatistiksel olarak anlamlı şekilde patolojik olarak saptandı.

			Grup			
			DPN-	**DPN +**	**Kontrol**	**p-Değeri**
UW	Normal (0-0,24)	*n*	29	23	26	***[a]0,004****
		UW %'si	*%37,2*	*%29,5*	*%33,3*	
		Grup %'si	*%96,7*	*%76,7*	*%100,0*	
	Patolojik (0,25-1)	*n*	1	7	0	
		UW %'si	*%12,5*	*%87,5*	*%0,0*	
		Grup %'si	*%3,3*	*%23,3*	*%0,0*	

*[a]Pearson Chi-Square, *p<0,01*

Sağ lateral kanal kazançları değerlendirildiğinde polinöropatisi olmayan diyabet hasta gruplarının (DPN-) %25'inin (3 hasta), diyabetik nöropati hasta gruplarının (DPN+) %75'inin (9 hasta) v-HIT test sonuçları bozuktu. V-HIT'te gruplar arası sağ lateral kanal kazançları değerlendirildiğinde anlamlı fark saptandı (p= 0,004) (Tablo 7, Şekil 13).

Tablo 7: Diyabetik polinöropati (DPN) olgularının sağ lateral v-HIT kazançları diğer çalışma gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü.

			Grup			
			DPN -	**DPN +**	**Kontrol**	**p-Değeri**
V-HIT (Sağ Lateral)	Anormal (0-0,79)	*n*	3	9	0	***[a]0,004****
		V-HIT %	*%25,0*	*%75,0*	*%0,0*	
		Grup %	*%10,0*	*%30,0*	*%0,0*	
	Normal (0,8-1,2)	*n*	27	21	26	
		V-HIT %	*%36,5*	*%28,4*	*%35,1*	
		Grup %	*%90,0*	*%70,0*	*%100,0*	

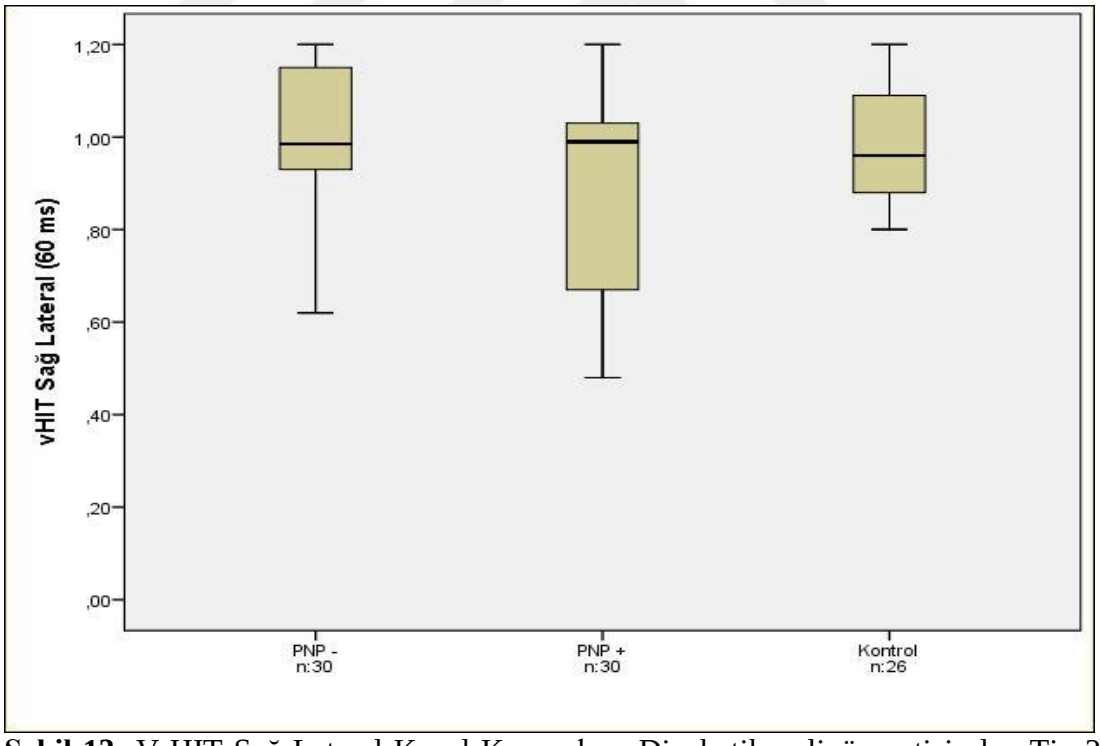
*[a]Pearson Chi-Square, *p<0,01*

Sol lateral kanal kazançları değerlendirildiğinde polinöropatisi olmayan diyabet hasta gruplarının (DPN-) %40'inin (6 hasta), diyabetik polinöropati hasta gruplarının (DNP+) %60'ının (9 hasta) v-HIT test sonuçları bozuktu. V-HIT'te gruplar arası sol lateral kanal kazançları değerlendirildiğinde anlamlı fark saptandı (p=0,01) (Tablo 8, Şekil 14).

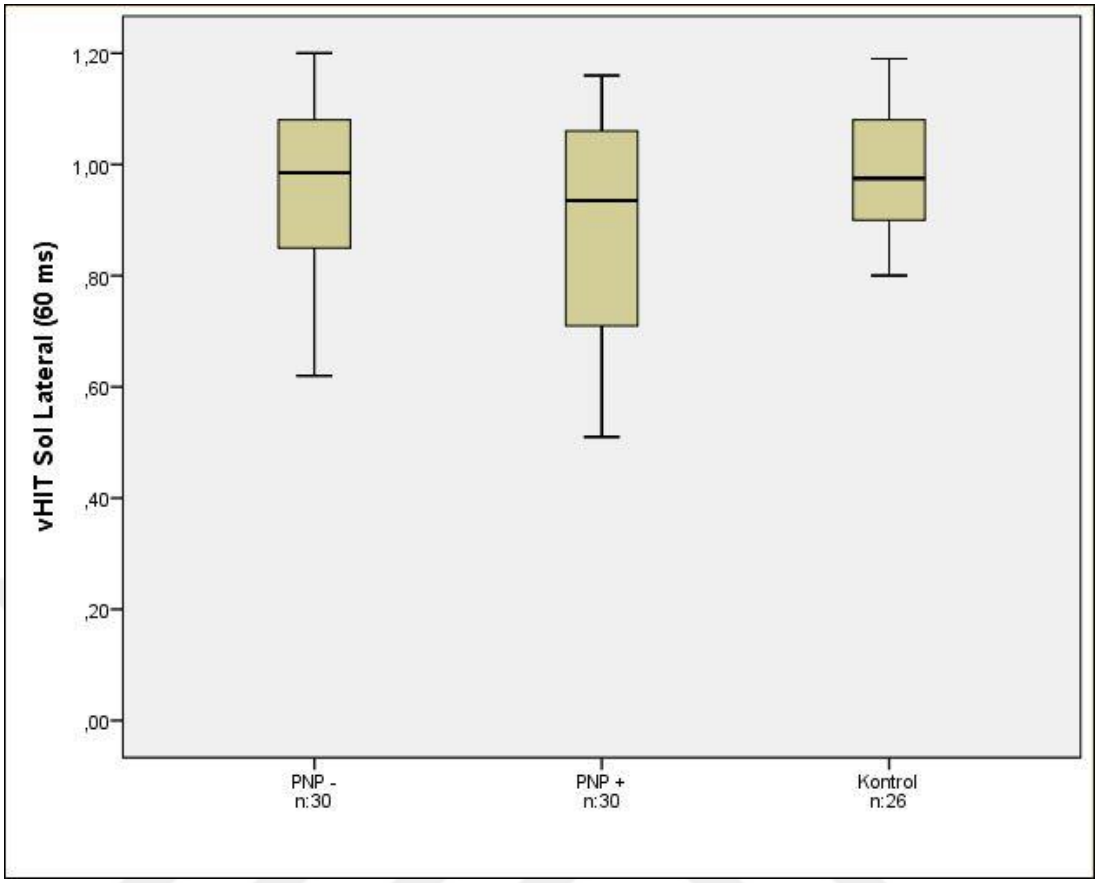
Tablo 8: Diyabetik polinöropati (DPN) olgularının sol lateral v-HIT kazançları diğer çalışma gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü.

			Grup			
			DPN-	**DPN +**	**Kontrol**	**p-Değeri**
V-HIT (Sol Lateral)	Anormal (0-0,79)	*n*	6	9	0	***[a]0,01****
		V-HIT %	*%40,0*	*%60,0*	*%0,0*	
		Grup %	*%20,0*	*%30,0*	*%0,0*	
	Normal (0,8-1,2)	*n*	24	21	26	
		V-HIT %	*%33,8*	*%29,6*	*%36,6*	
		Grup %	*%80,0*	*%70,0*	*%100,0*	

[a]*Pearson Chi-Square, *p<0,01*



Şekil 13: V-HIT Sağ Lateral Kanal Kazançları. Diyabetik polinöropatisi olan Tip 2 Diabetes Mellitus olgularında sağ lateral kanal VOR kazançları düşük olarak bulundu.



Şekil 14: V-HIT Sol Lateral Kanal Kazançları. Diyabetik polinöropatisi olan Tip 2 Diabetes Mellitus olgularında sol lateral kanal VOR kazançları düşük olarak bulundu.

5. TARTIŞMA

DM anormal karbonhidrat metabolizması ile karakterize olup, en önemli mortalite nedenlerinden biridir (71). DM'ye bağlı mortalitenin en önemli nedenlerinden biri mikrovasküler komplikasyonlardır. DM'ye bağlı gelişen en sık mikrovasküler komplikasyon, diyabetik nöropatidir (72). Pirart J ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre diyabetik nöropati, yüksek kan şekeri ve hastalığın süresi ile yakın ilişkilidir (40). Bunun nedeni uzun süreli yüksek kan şekerinin hücrelerde ve sinirde serbest radikallerin oluşumuna ve hücre dışına potasyumun çıkmasına neden olarak repolarizasyonda gecikmeye neden olmasıdır (73). Bu şekilde periferik sinirlerin zarar görmesinin nedeni ileri glikolizasyon son ürünlerinin miyelin proteinlerde geri döndürülemeyen etkilere sebebiyet vermesi olabilir (74). Bizim çalışmamızda da diyabet süresi uzunluğu (10,57 ± 6,69 yıl) ve kan glikozu yüksekliği (154,10 ± 50,29 mg/dl) ile diyabetik nöropati arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,02$).

HbA1c son üç aylık kan glikozu hakkında bilgi verir ve yapılan çalışmalarda HbA1c değeri yükseldikçe komplikasyonların arttığı gözlenmiştir. Günlük kan şekeri takibinde parmak ucu kan şekeri ölçülürken uzun dönem takiplerde HbA1c değeri kullanılır (75). Ivan Tkac ve ark. yaptığı çalışmada kötü glisemik kontrolün DPN için en önemli risk faktörlerinden biri olduğunu belirtmişlerdir (76). Abougalambou ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 1077 tane tip 2 DM hastasının diyabetik nöropati prevalansını %54,7 bulmuşlar ve bu yüksek oranın nedeninin kontrolsüz yüksek kan şekeri olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmaya alınan kötü glisemik kontrole sahip DM hastalarının HbA1c değerinin de yüksek olduğunu göstermişlerdir (77). Ancak bizim çalışmamızda HbA1c değeri ile diyabetik nöropati arasında ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$). Bunun nedeni polinöropatinin akut veya subakut kötü glisemik kontrolden ziyade diyabet süresinin uzun olmasıyla ilişki olmasından kaynaklanabilir (78).

Vertigo, tinnitus ve işitme kaybı özellikle 40 yaşından sonra sık karşılaşılan şikayetler arasındadır. Çalışmalar hiperinsülinemi, DM gibi metabolik bozuklukların özellikle iç kulağı etkileyerek vestibüler fonksiyon bozukluğuna neden olabildiğini

göstermiştir (79). Kalorik test, vestibüler sistemin fonksiyonel durumunu değerlendiren kullanışlı bir klinik araçtır. Ancak düşük frekanslarda sadece lateral kanal değerlendirilir. Oysa baş her gün yüksek frekansta veya üç düzlemde de harekette bulunur (80). Literatürde diyabet hastalarının vestibüler fonksiyonlarını değerlendirmek için kalorik test kullanan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Kanumari ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre Tip 2 DM hastalarında kalorik testle verilen alçak frekanslı uyarım sonucunda anomali daha az bulunmuştur. Bunun nedeni alçak frekanslı uyarımın tip 2 tüy hücreleriyle sağlaması ve tip 2 DM hastalarda tip 2 tüy hücrelerinin korunması olarak açıklamışlardır (81). Bu çalışmada tip 2 DM hastalarında kalorik test sonuçlarının sağlıklı bireylerle fark olmadığını belirtirken bizim çalışmamızda diyabetik polinöropati hastalarında tek taraflı zayıflık ve yön üstünlüğü parametrelerinde sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak farklılıklar elde edilmiştir. Çalışmamız sonucunda, diyabetik nöropati hastalarında vestibüler organların etkilenmesi sebebiyle tip 2 tüy hücrelerinde de hipofonksiyon meydana geldiği söylenebilir.

Ibraheem ve ark. diyabet hastalarında cVEMP, VNG, kalorik test aracılığıyla vestibüler fonksiyonu değerlendirmek için yaptığı çalışmaya 45 diyabet hastası dahil edilmiştir. Bunların 15'i Tip 1 DM (grup 1), 15'i oral antidiyabetik ilaç kullanan tip 2 DM (grup 2) ve 15'i insülin ile tedavi edilen tip 2 DM hastaları (grup 3) idi. Sonuçlara göre grup 2 ve grup 3'e yapılan kalorik testin UW değerleri grup 1'den anlamlı ölçüde farklı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda diyabetik hastalarda vestibüler bozukluk prevelansı %66,4 olarak hesaplanmıştır. cVEMP, VNG, kalorik test ile yapılan testin sonucunda en yüksek prevelansa sahip diyabetik grup 3, ardından grup 1, ardından grup 2 idi. Bu sonuçlara göre vestibüler fonksiyon, insülin ile tedavi edilen DM hastalarında oral olarak kontrol edilenlere göre önemli ölçüde azalmış idi. Bunun nedeni ise insülin ile tedavi edilen hastalar da uzun süreli hiperglisemi ile mikrovasküler komplikasyonlar, elektrolit imbalansı ve takip eden dejeneratif hasarlar nedeniyle vestibüler sistemin tutulumu idi (82). Bizim çalışmamızda ise tek taraflı zayıflık prevalansı diyabetik nöropatili hastalarda %23,3, polinöropatisi olmayan DM hastalarda ise %3,3 olarak elde edilmiştir. Bizim çalışmamız ve Ibraheem ve ark tarafından gerçekleştirilen çalışmadaki hasta popülasyonu ve metodolojik farklılıklar, iki çalışmada da elde edilen vestibüler

bozukluk prevalansındaki farklılığı açıklayabilmektedir. Sonuç olarak her iki çalışmada da DM hastalarında vestibüler bozukluk oranı sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur.

Chavez-Delgado ve ark. diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi hastalarında kokleo-vestibüler disfonksiyonu değerlendirmek için yaptıkları çalışmaya 385 hasta katılmış, değerlendirme sırasında kalorik test, VNG kullanılmıştır. Tip 2 DM'ye sahip hastaların %36,1'inde vestibüler disfonksiyon görülmüştür (83). Bizim kalorik test ile yaptığımız çalışmada da diyabetik nöropatili hastalarda %23,3 polinöropatisi olmayan DM hastalarda %3,3'ünde tek taraflı zayıflık ile sonuçlar, yapılan bu çalışmayla paralellik göstermektedir.

V-HIT testi vestibüler fonksiyonu değerlendirmek için güvenilir testlerden biridir. V-HIT ile hasta sabit bir hedefe bakarken dikey eksen etrafında küçük açılı ve yüksek hızlı hareketler yaptırılarak VOR değerlendirilir. V-HIT özellikle akut baş dönmesi vakalarında önemlidir ve anormal olduğunda vestibüler fonksiyon bozukluğunu gösterir. Güvenilir VOR ölçümü ve kaydı yapılmasını sağlar ve hasta takibi sırasında kullanılır (80).

Literatürde diyabet hastalarının vestibüler fonksiyonlarını v-HIT testi ile değerlendiren çalışma sayısı azdır. Bu çalışmalardan bazılarında v-HIT kazançlarında fark bulmazken bazı çalışmalarda kanal kazançları düşük bulunmuştur. Wark ve ark.'nın yaptıkları çalışmada Tip 2 diyabetli hastalara v-HIT yapılarak SSK fonksiyonları değerlendirilmiş, bunun sonucunda lateral ve anterior SSK kazançları daha düşük elde edilmiştir. Posterior SSK sonuçlarının normal çıkmasında ise anatomik ve dolaşımdaki farklılıklardan kaynaklanmış olabileceğini belirtmişlerdir (7). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde polinöropatisi olan ve olmayan DM hastalarında sağlıklı bireylere göre sağ ve sol lateral kanal kazancı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olarak ölçüldü.

Kalkan ve ark. DM ve DPNli hastalarda v-HIT ve cVEMP ile vestibüler fonksiyonları değerlendirmişlerdir. Bunun için DM, DPN ve kontrol grubu da olmak üzere üç tane grup oluşturulmuştur. Vestibüler şikâyeti olanları çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre gruplar arasında v-HIT ile yapılan değerlendirmede anlamlı fark saptanmamıştır (84). Bizim çalışmamızda Kalkan ve ark.'nın yaptığı çalışmadan farklı olarak DPN'si olan olgularda v-HIT

değerlendirmesinde VOR kazançlarının diğer çalışma gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde patolojik olduğunu saptadık. Bu bulgular, v-HIT'in DPN'li hastalarda vestibüler sistem etkileniminin erken tutulumuna işaret ettiğini gösterir.

Bakhshizadeh ve ark.'nın yaptığı çalışmada DM ve DPN hastalarının vestibüler fonksiyonları değerlendirmek için v-HIT testi kullanılmıştır. Çalışmaya 20 tip 2 DM hasta, 21 DPN hasta ve 20 kontrol grubu dahil edilmiş, gruplar arasında VOR kazançlarına bakılmıştır. Çalışma sonucunda DPN olan hastaların lateral SSK VOR kazançları, kontrol gruplarına göre anlamlı olarak farklı ve yine DPN olan hastaların sol posterior SSK, sol lateral SSK, sol anterior SSK VOR kazançları, DPN olamayan tip 2 DM hastalarından anlamlı olarak farklı sonuçlanmıştır (85). Bizim çalışmamız Bakhshizadeh ve ark.'nın yaptığı çalışma ile paralellik göstermektedir. Bakhshizadeh ve ark.'nın yaptığı çalışma diyabetik nöropatili ve nöropatisi olmayan Tip 2 DM'li hastaların, kontrol gruplarına göre VOR kazançlarının düşük olması diyabetli hastalarda vestibüler fonksiyonların etkilenebileceği sonucumuzu desteklemektedir.

Hadhoud ve ark.'nın yaptığı çalışmada tip 1 ve tip 2 DM hastalarının vestibüler fonksiyonlarını değerlendirmek için v-HIT ve cVEMP kullanılmıştır. Çalışmaya 15 tip 1 DM hasta, 15 tip 2 DM hasta ve 15 kontrol grubu katılmıştır. V-HIT testinin sonucuna göre tip 1 ve 2 DM'li hastalarda lateral kanallardaki VOR kazançları kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı olduğu gösterilmiştir (86). Bizim çalışmamız ile Hadhoud ve ark.'nın yaptığı çalışma ile benzer sonuçlar taşımaktadır.

Diyabet hastalarında v-HIT testinde VOR kazancının düşük çıkmasının nedeni diyabetin neden olduğu nöronal mikrovasküler mekanizmanın etkilenme ve sinir perfüzyonunun bozulması sonucu ile olabilmektedir (87). Ayrıca serbest oksijen radikallerinin miyelin proteininde irreversible değişikliklere yol açması ile periferik sinirlerde segmental demiyelizasyon nedeniyle de v-HIT testinde VOR kazancında anlamlı düşüş olabilmektedir (74).

Literatürde de v-HIT testini ve kalorik testi karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur. Perez ve ark.'nın çalışmasında baş dönmesi olan 265 hastaya v-HIT ve kalorik test yapılmış olup bunun sonucunda v-HIT testinin özgüllüğü 0,91 ve duyarlılığı 0,45 olarak bulunmuş. Pozitif prediktif değer olarak 0,92 negatif prediktif

değer 0,41 olarak görülmüş. Kalorik testte ise kanal parezi %42,5 normal sınır kabul edilerek, v-HIT ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (88). Kremmyda ve ark.'nın v-HIT ve kalorik testi karşılaştırmak amacıyla yaptığı çalışmaya 16 serebellar ataksi hastası katılmış, bunların sekiz tanesinde kalorik test sonucu anormal sekiz tanesinde ise normal olarak gelmiştir. Normal kalorik test sonucu gelen hastaların VOR kazançlarının da hafif azalmış olduğu; anormal kalorik test sonucu gelenlerin VOR kazançlarının daha da azaldığı gözlenmiştir (89). Bizim yaptığımız çalışmada ise DM hastaları kalorik test ile değerlendirildiğinde UW'nin DPN+ hastanın %87,5, DPN- hastanın %12,5'unun anormal olarak sonuçlandığı; v-HIT ile değerlendirmede ise sağ lateral kanal kazancın DNP+ hastanın %75, DNP- hastanın %25'inin azalmış olduğu görülmektedir. Bu sonuçlara göre v-HIT testinin kalorik teste göre daha sensitif olduğu söylenebilir.

Literatürde v-HIT ve kalorik testlerini birlikte kullanarak diyabetik nöropatide vestibüler fonksiyonları değerlendiren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda Tip 2 diyabet ve diyabetik nöropatili bireylerde vestibüler disfonksiyonu gösteren bulgular saptadık.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda diyabetli, diyabetik nöropatili ve sağlıklı gönüllü bireylerden birer grup oluşturarak, v-HIT ve kalorik test kullanarak vestibüler fonksiyon açısından değerlendirdik. Bu çalışmaya göre:

1) Diyabet süresi ile kan glukoz yüksekliği ve diyabetik nöropati arasında anlamlı ilişki saptadık. İleride yaşanacak ciddi mikrovasküler komplikasyonlar açısından diyabetli hastaların sıkı glisemik kontrol ile takip edilmesi gerekmektedir.

2) V-HIT testinde diyabetli ve diyabetik nöropatili hastalarda sağ lateral ve sol lateral kanalda anlamlı fark elde ettik. Diyabetik nöropatiye sahip hastada VOR kazancı, diyabetli ve sağlıklı gruba göre daha düşük olduğu görülmektedir.

3) Kalorik testte gruplar arasında diyabetli hastalarda UW değerinde istatiksel olarak anlamlı fark elde ettik. Özellikle diyabetik nöropatili hastalarda tek taraflı vestibüler zayıflık görülme sıklığını diyabetli hastalara göre daha fazla olarak bulduk.

4) Genel olarak diyabetik polinöropatili bireylerin test sonuçları diyabetli bireylere göre daha kötü olduğunu saptadık. Bunun nedeninin uzun süren kronik hiperglisemi olduğu düşünmekteyiz. Diyabetli hastalarda düzenli vestibüler değerlendirilme yapılmasını önermekteyiz.

5) Vestibüler fonksiyon değerlendirilirken birden çok testten yararlanılmalıdır. Biz de çalışmamızda hem v-HIT hem de kalorik testi kullandık. Çıkan sonuçlara göre v-HIT testinin daha sensitif olduğunu gözlemledik.

6) v-HIT non invaziv ve kolay uygulanabilir olduğundan vestibüler fonksiyon değerlendirmesi açısından kullanımı yaygınlaştırılabilir.

7) Diyabet ve diyabetik nöropati vestibüler fonksiyon bozukluğuna neden olan metabolik etmenlerdir.

8) Diyabetli bireylerde vestibüler test yapılarak erken dönemde vestibüler fonksiyon bozukluk tespit edilerek vestibüler rehabilitasyon yapılabilir ve düşme önleyici stratejiler geliştirilebilir. Örneğin, merdiven kullanma, keskin eşyalardan kaçınma gibi.

9) Diyabetin kronik komplikasyonlarının arasında vestibüler disfonksiyon yer almalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014;37 (Suppl 1):81–90.
2. International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas. 8th edn. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium;2017.
3. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014;14(8):473.
4. Juster-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. F1000Research. 2016;5(0):1–7.
5. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. Postgrad Med J. 2006; 82:95-100.
6. Perez R, Ziv E, Freeman S, Sichel JY, Sohmer H. Vestibular end-organ impairment in an animal model of type 2 diabetes mellitus. Laryngoscope. 2001; 111:110–113.
7. Ward BK, Wenzel A, Kalyani RR, Agrawal Y, Feng AL, Polydefkis M, et al. Characterization of vestibulopathy in individuals with type 2 diabetes mellitus. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015; 153:112–118.
8. Agrawal Y, Carey PJ, Della Santina CC, Schubert MC, Minor LB. Disorders of balance and vestibular function in US adults: data from the national health and nutrition examination survey, 2001–2004. Arch Intern Med. 2009; 169:938–944.
9. Myers SF, Ross MD. Morphological evidence of vestibular pathology in long-term experimental diabetes mellitus. II. Con nective tissue and neuroepithelial pathology. Acta Otolaryngol. 1987; 104:40–49.
10. Myers SF. Myelin-sheath abnormalities in the vestibular nerves of chronically diabetic rats. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998; 119:432–438.
11. Strupp M, Brandt T. Peripheral vestibular disorders. Curr Opin Neurol. 2013;26(1):81-89.
12. Zhang D, Fan Z, Han Y et al. Inferior vestibular neuritis: a novel subtype of vestibular neuritis. The Journal of Laryngology & Otology. 2010; 124:477- 481.
13. McGarvie LA, MacDougall HG, Halmagyi GM, et al. The Video Head Impulse Test (vHIT) of Semicircular Canal Function- Age-Dependent Normative Values of VOR Gain in Healthy Subjects. Front Neurol. 2015; 6:154.
14. Bayram A, Kaya A, Mutlu M et al. Clinical practice of horizontal video head impulse test in healthy children. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2017;27(2):79–83.
15. MacDougall HG, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS, Weber KP Application of the video head impulse test to detect vertical semicircular canal dysfunction. Otol Neurotol. 2013; 34:974–979.
16. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Diabetes. 1995;44(11):1249-58.

17. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. Postgraduate Med J. 2015;92 (1084):63-69

18. Usluogullari CA, Balkan F, Caner S, Ucler R, Kaya C, Ersoy R, Cakir B. The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus. BMC Endocrine Disorders. 2015;15(1).

19. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Research and Clinical Practice. 2019;107843.

20. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. JAMA. 2014 May;311(17):1778–86.

21. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelveyear trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013 Feb;28(2):169–80.

22. Inzucchi S, Bergenstal R, Fonseca V, Gregg E, Mayer-Davis B, Spollett G, et al. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2010; 33:62-9.

23. İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus- Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem. 3. Baskı. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2009.

24. TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2011

25. Güvener N. Diabetes Mellitus. Cecil Textbook of Medicine, 22.baskı, Güneş Kitabevi Ltd. 2006;1425-1437.

26. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20:1183–1197.

27. Powers AC. “Diabetes mellitus”, Chapter 338 in Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson, JL, Loscalzo J: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition. New York: McGraw-Hill (2008): 2275-2304.

28. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019; Jan,42(Suppl 1):13–28.

29. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Melllitus. Diabetes care. 2013; 36:11.

30. Windebank AJ, Feldman EL. Diabetes and the nervous system. In Neurology and general medicine. M.J. Aminoff, editor. Churchill Livingstone. Philadelphia, Pennsylvania, USA. 2001;341–364.

31. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. Phys Ther. 2008 Nov;88(11):1254–64.

32. Gardner TW, Antonetti DA Barber AJ, LaNoue KF, Levison, SW. Diabetic retinopathy: more than meets the eye. Surv Oftalmol. 2002 Dec;47(Suppl 2):253-S262.

33. Skyler JS. Microvascular complications: Retinopathy and nephropathy. Endocrinology metabolism clinics. 2001;30 :833-856.

34. Vinik AI, Erbas T, Pfeifer M, Feldman M, Feldman E, Stevens M et al. Diabetic autonomic neuropathy. In: Porte D Jr, Sherwin RS, Baron A, eds. Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2003:789–804

35. Assmann G, Carmena R, Cullen P, Fruchart JC, Jossa B, Lewis B et al. Coronary heart disease: reducing the risk: a worldwide view. International task force fort he prevention of coronary heart disease. 1999; 100:1930-1938.

36. Wang Y, Li W, Peng W, Zhou J, Liu Z. Acupuncture for postherpetic neuralgia: Systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018; Aug;97(34): e11986.

37. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. Clinical Therapeutics. 2018;40(6), 828–849.

38. Pickup J, Wilham G. Epidemiology of diabetes. In: Guikshank K, ed. Textbook of diabetes. New York: Blackwell Science, 1991

39. Bajaj M, Banerji M A. Type 2 diabetes in South Asians: a pathophysiologic focus on the Asian Indian epidemic. Curr Diab Rep. 2004 Jun;4(3):213–218.

40. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (3rd and last part) (author's transl). Diabete Metab .1977;(3):245–256.

41. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. Nature Reviews Disease Primers. 2019;5(1).

42. Sinnreich M, Taylor BV, Dyck PJB. Diabetic neuropathies classification, clinical features, and pathophysiological basis. The Neurologist 2005;11(2):63–79

43. Vinik AI, Erbas T. Neuropathy. In: Ruderman N, editors. Handbook of Excercise in Diabetes. 2nd ed., Alexandria; American Diabetes Association. 2002:463-96.

44. Acarlı A, Çakar A, Parman YG, Öge AE. Diyabetik nöropati. İstanbul üniversitesi tıp fakültesi nöroloji kitabı. 4. Baskı. Nobel tıp kitabevi. 2021;977-978

45. Dewanjee S, Das S, Das AK, Bhattacharjee N, Dihingia, A, Dua TK, et al. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets. European Journal of Pharmacology. 2019;833, 472–523

46. Yagihashi S, Yamagishi SI, Wada R. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: Correlation with clinical signs and symptoms. Diabetes Research and Clinical Practice. 2007;77(3), S184–S189

47. Mizukami H, Osonoi S. Collateral Glucose-Utlizing Pathwaya in Diabetic Polyneuropathy. International Journal of Molecular Sciences. 2020;22(1), 94.

48. Kaneto H, Xu G, Song KH, Suzuma K, Bonner-Weir S, Sharma A, Weir GC. Activation of the hexosamine pathway leads to deterioration of pancreatic beta-cell function through the induction of oxidative stress. J. Biol. Chem. 2001;276, 31099–31104.

49. Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S. Role of Advanced Glycation End Products in Diabetic Neuropathy. Current Pharmaceutical Design. 2008;14(10), 953–961.

50. Sakka L, Vitte E. Anatomie et physiologie du système vestibulaire. Morphologie, 2004;88(282), 117–126.

51. Khan S, Chang R. Anatomy of the vestibular system: A review. NeuroRehabilitation, 2013;32(3), 437–443

52. Kingma H, van de Berg R. Anatomy, physiology, and physics of the peripheral vestibular system. Neuro-Otology. 2016;1–16

53. Hain TC, Helminski JO . Anatomy and Physiology of the Normal Vestibular System. In S.J. Herdman (Ed). Vestibular Rehabilitation. Philadelphia, PA: F.A. Davis Company. 2007.

54. Mescher AL. Chapter 23. The Eye and Ear: Special Sense Organs. In A.L. Mescher (Ed), Junqueira's Basic Histology: Text & Atlas, 12e. Retrieved August 23, 2012.

55. Lee SC. Vestibular System Anatomy. 2011.

56. Parnes LS, Agrawal SK, Atlas J. Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). CMAJ. 2003;169(7):681- 93.

57. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL (2012). Chapter 10. Hearing & Equilibrium. In K.E. Barrett, S. M. Barman, S. Boitano, H. L. Brooks (Eds), Ganong's Review of Medical Physiology, 24e. Retrieved August 23, 2012

58. Oghalai JS, Brownell WE. Chapter 44. Anatomy & Physiology of the Ear. In A.K. Lalwani (Ed), CURRENT Diagnosis & Treatment in Otolaryngology—Head & Neck Surgery, 3e. Retrieved August 17, 2012

59. Tascioglu AB. Brief Review of Vestibular Anatomy and Its Higher Order Projections. Neuroanatomy. 2005;4, 24-27.

60. Ropper AH, Samuels MA. Chapter 15. Deafness, Dizziness, and Disorders of Equilibrium. In A.H. Ropper, M.A. Samuels (Eds), Adams and Victor's Principles of Neurology, 9e. Retrieved August 17

61. Cullen K, Sadeghi S. Vestibular System. Scholarpedia. 2008;3(1): 3013. Retrieved from: http://www.scholarpedia. Org/article/Vestibular system

62. Lopez C, Blanke O, Mast FW. The human vestibular cortex revealed by coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis. Neuroscience. 2012;14(212):159-79.

63. Lopez C, Blanke O. The thalamocortical vestibular system in animals and humans. Research Reviews. 2011; 67:119-146.

64. Halmagyi GM. Disorders of the vestibular system. Oxford University Press, New York. 1996; 171–177

65. Halmagyi GM, Curthoys IS. Visual symptoms of otolith dysfunction. In: Tusa R, Newman S (eds) Neuroophthalmological disorders: diagnostic work-up and management. Dekker, New York. 1995

66. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. Arch Neurol. 1988;45(7):737–739

67. Chawla A, Abdurahiman R, Chokkalingam V. The Video Head Impulse Test: Our Experience in 45 Cases. Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. 2018.

68. MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS. The video head impulse test diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. Neurology. 2009;73(14):1134–1141

69. Shepard NT, Jacobson GP. The caloric irrigation test. Handb Clin Neurol. 2016; 137:119-31.

70. Fisher CM. The neurological examination of comatose patient. Acta Neurol Scand. 1969; 45 (S36):5-56.

71. Eryigit Erogul L, Erogul O. Prevalence of diabetes mellitus in patients with pterygium. Eurasian J Med Invest. 2018;2(2):80- 82.

72. Tecilazich F, Dinh TL, Veves A. Role of peripheral neuropathy in the development of foot ulceration and impaired wound healing in diabetes mellitus, in Nutritional and Therapeutic Interventions for Diabetes and Metabolic Syndrome. Elsevier. 2018;95-104.

73. Gioacchini FM, Albera R, Re M, Scarpa A, Cassandro C, Cassandro E. Hyperglycemia and diabetes mellitus are related to vestibular organs dysfunction: truth or suggestion? A literature review. Acta Diabetologica. 2018 Dec;55(12):1201-1207.

74. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. N Engl J Med. 1988 May; 318(20):1315–1321.

75. Dyck PJ, Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: A review. J Neuropathol Exp Neurol. 1996;55(12):1181-1193.

76. Ivan T, Vera B. Glycemic control is related to the electrophysiolgy severity of diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy. Diabetes care 1998;21(10): 1749-1752.

77. Abougalambou SS, Abougalambou AS. Explorative study on diabetes neuropathy among type II diabetic patients in Universiti Sains Malaysia Hospital. Diabetes Metab Syndr. 2012; 6:167-172.

78. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan DM, Peterson CM; American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. Diabetes Care 2003;26:(Supp1)106-108.

79. Bepari K, Panditray S, Palai S, Jyotishi B. A comparative study of metabolic disorders in vertigo. J. Evolution Med Dent Sci. 2018; 7(02): 188–193.

80. Mezzalira R, Bittar R, Bilécki-Stipsky M, Brugnera C, Grasel S. Sensitivity of caloric test and video head impulse as screening test for chronic vestibular complaints. Clinics. 2017;72(08): 469–473.

81. Kanumuri S, Chaitanya K, Nara J, Reddy K. Role of cervical vestibular-evoked myogenic potentials in evaluating vestibular dysfunction in patients with type II diabetes mellitus: a prospective ınstitutional study. Indian J Otol. 2018; 24:105- 108.

82. Ibraheem O, Hassaan M, Mousa M. Vestibular profile of type 1 versus type 2 chronic diabetes mellitus. Hearing Balance and Communication. 2017; 15(3); 133-144

83. Chavez-Delgado ME, Vazquez-Granados I, RosalesCortes M, Velasco-Rodriguez V. Cochleovestibular dysfunction in patients with diabetes mellitus, hypertension, and dyslipidemia. Acta Otorrinolaringol Esp. 2012;63(2):93–101.

84. Kalkan M, Bayram A, Gökay F, Cura HS, Mutlu C. Assessment of vestibular-evoked myogenic potentials and video head impulse test in type 2 diabetes mellitus patients with or without polyneuropathy. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2018;275(3):719-724.

85. Bakhshizadeh R, Rahbar N, Akbari M, Hashami MN. The study of the results of video head impulse test (vHIT) in type II diabetic patients with and without neuropathy. Razi Journal of Medical Sciences. 2019;25(12):96-103.

86. Hadhoud R, Ibraheem OAA, Galhoum DH. Video Head Impulse test and Cervical Vestibular Evoked Myogenic Potentials outcomes in Diabetes. Zagazig University Medical Journal. 2021;27(4):690-699.

87. Malik RA, Tesfaye S, Thompson SD, Veves A, Sharma AK, Boulton AJ et al. Endoneurial localisation of microvascular damage in human diabetic neuropathy. Diabetologia. 1993;36(5):454-459.

88. Perez N, Lopez RJ. Head-impulse and caloric tests in patients with dizziness Otol Neurotol. 2003;24(6): 913–917.

89. Kremmyda O, Kirchner H, Glasauer S, Brandt T, Jahn K, Strupp M. False positive head impulse test in cerebellar ataxia. Front Neurol. 2012 Nov 12; 3:162.