



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

**VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNDE AUDİTORY BRAİNSTEM
RESPONSE (ABR) DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN

İdris TURAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hanifi KURTARAN

ANKARA

Kasım, 2015



T.C.

**TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ODYOLOJİ ve KONUŞMA BOZUKLUKLARI ANABİLİM DALI

**VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNDE AUDİTORY BRAİNSTEM
RESPONSE (ABR) DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN

İdris TURAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hanifi KURTARAN

ANKARA

Kasım, 2015

ONAY SAYFASI

İdris Turan tarafından hazırlanan “*vitamin B12 eksikliğinde Auditory Brainstem Response (ABR)değerlendirilmesi*”başlıklı bu çalışma, **26.11.2015** 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 GÜNMEZ

[İ m z a]



.....
Doç. Dr. Hanifi Kurtaran (Danışman)
.....

[İ m z a]

.....
[Unvanı, Adı ve Soyadı]
.....

[İ m z a]



.....
[Unvanı, Adı ve Soyadı]
Prof. Dr. Yıldırım Ahmet BAYAZIT

[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 çalışmada;

- 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.

26.11.2015

İdris TURAN

ÖNSÖZ

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,

Bu zor süreçte maddi ve manevi desteğini esirgemeyen değerli sınıf arkadaşım ve eşim Selma Turan ve sevgili çocuklarım Beyzanur Turan, Burak Turan'a teşekkür ederim.

Tüm çalışmam boyunca ellerinden geldiğince beni destekleyip yoğunluğumu azaltan en mükemmele ulaşabilmem için beni gayretlendiren çalışma arkadaşlarım Nazlı Boztepe, Aslı Kaya, Melek Turan ve Orhan Boztepe'ye teşekkür ederim.

İdris TURAN

ÖZET

Vitamin B12 Eksikliğinde Auditory Brainstem Response (Abr) Değerlendirilmesi

Amaç: Vitamin B12 eksikliğine bağlı olarak santral sinir sisteminde değişiklikler görülmektedir. Bu çalışmanın amacı; vitamin B12 eksikliğinin santral işitsel yollara etkilerini ABR ile değerlendirmektir.

Materyal Metot: Çalışmaya vitamin B12 eksikliği olan 30 kişi (16 kadın, 14 erkek), kontrol grubu olarak herhangi bir işitme problemi olmayan vitamin B12 düzeyi normal 30 kişi (17 kadın, 13 erkek) katılmıştır. Vitamin B12 eksikliği olan katılımcıların yaşları 18-39 arasında değişmekte olup, ortalama $28\pm 5,6$ iken kontrol grubunun ise yaşları 18-42 arasında değişmekte olup ortalama $30\pm 6,2$ 'dir. Vitamin B12 eksikliği olan grupla kontrol grubundaki katılımcıların klik uyararı ile I, III ve V. dalga latansları ile I-III, I-V ve III-V dalgalar arası latansları ve amplitüdüleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Klik uyararı ile 70 dBnHL şiddet seviyesinde vitamin B12 eksikliği olan bireyler ile kontrol grubu arasında I, III ve V. dalga latansları ile I-III, I-V ve III-V dalgalar arası latans değerleri ile amplitüdüleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuç: Vitamin B12 eksikliği santral sinir sistemini etkilemesine rağmen ABR testinde normal latans ve amplitüdüleri elde edilmiştir. Özellikle I, III ve V. dalgaların kaynak aldığı beyinsapı bölgesinin vitamin B12 eksikliğinden etkilenmediği gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Vitamin B12, ABR, İşitme

ABSTRACT

Assessment of the Auditory Brainstem Response (ABR) in Vitamin B12 Deficiency

Purpose: Changes in the central nervous system are observed due to vitamin B12 deficiency. The purpose of this study to evaluate the effects of vitamin B12 deficiency on the central auditory pathways using ABR.

Material and Method: 30 individuals (16 females, 14 males) with vitamin B12 deficiency and 30 individuals (17 females, 13 males) with no hearing problems and normal vitamin B12 levels participated in the study. The ages of the individuals with vitamin B12 deficiency changed between 18 and 39, with a mean of 28 ± 5.6 , the ages of the individuals in the control group were between 18 and 42, with a mean of 30 ± 6.2 . The I, III and V. wave latencies and I-III, I-V and III-V inter-wave latencies and amplitudes of the participants with vitamin B12 deficiency and with normal hearing were evaluated using click stimulus.

Findings: No statistically significant change was observed between the group with vitamin B12 deficiency and the normal group in the I, III and V. wave latencies and the I-III, I-V and III-V inter-latency values and amplitudes.

Conclusion: Although vitamin B12 deficiency effects the central nervous system, normal latencies and amplitudes were obtained in the ABR test. It was especially observed that the brainstem region, where the I, III ve V. waves originate, is not effected by vitamin B12 deficiency.

Key Words: Vitamin B 12, ABR, Hearing

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa No:

ONAY SAYFASI

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI

ÖNSÖZ..... i

ÖZET..... ii

ABSTRACT iii

İÇİNDEKİLER DİZİNİ iv

KISALTMALAR DİZİNİ vi

ŞEKİLLER DİZİNİ vii

TABLolar DİZİNİ viii

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER..... 3

2.1. VİTAMİN B12 3

2.1.1. Vitamin B12 Tanımı ve Tarihçesi 3

2.1.2. Vitamin B12 Molekül Yapısı ve Genel Özellikleri 3

2.1.3. Besinsel Kaynaklar 4

2.1.4. Vitamin B12 Gereksinimi 5

2.1.5. Vitamin B12'nin Biyokimyasal Özellikleri 6

2.1.6. Vitamin B12'nin Fizyolojik Önemi ve Fonksiyonu 6

2.1.7. B12 Vitamin Bağlayıcı Proteinler 7

2.1.8. Vitamin B12'nin Emilimi 7

2.1.9. Vitamin B12 Eksikliğinin Bulguları 8

2.2. KULAK ANATOMİSİ 10

2.2.1. Dış Kulak 10

2.2.2. Orta Kulak 11

2.2.3. İç Kulak 12

2.3. SANTRAL İŞİTSEL YOLLAR 15

2.3.1. İşitme Kayıplarının Derecelendirilmesi 21

2.3.2. İşitsel Beyinsapı Cevapları (Auditory Brainstem Response-ABR)	21
2.3.3. Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyellerini Etkileyen Faktörler	26
2.3.3.1. Kişisel Faktörler	26
2.3.3.2. Kayıtlama Parametreleri:	30
3. MATERYAL METOT	32
3.1. ÇALIŞMA GRUBU	32
3.2. ODYOLOJİK DEĞERLENDİRMELER	33
3.2.1. İmmitansmetrik ölçümler	33
3.2.2. Saf Ses Odyometri	34
3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
KAYNAKLAR	44
EKLER	55
Ek-1: Etik Kurul Onayı	55

KISALTMALAR DİZİNİ

DNA	:	Deoksiribonükleik asit
RNA	:	Ribonükleik asit
Co	:	Kobalt
CN	:	Siyanür
OH	:	Hidroksil
CH₃	:	Metil
İF	:	İntrinsik Faktör
TCII	:	Transkobalamin-II
MCV	:	Eritrosit hacmi
MCH	:	Eritrosit hemoglobin'i
VEP	:	Visüel evoket potensiyel
DKY	:	Dış Kulak Yolu
BM	:	Baziller Membran
DTH	:	Dış Tüylü Hücreler
İTH	:	İç tüylü Hücreler
ASHA	:	American Speech Language Hearing Association
KN	:	Koklear nukleuslar
SOC	:	Superior Olivary Kompleks
LL	:	Lateral Lemniskus
İK	:	İnferior Kollikulus
MGB	:	Medial Genikulat Body
ABR	:	İşitsel Beyinsapı Cevapları (Auditory Brainstem Response)
EEG	:	Elektroensefalografi
MMA	:	Metilmalonik asit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Orta kulak yapısı (https://en.wikipedia.org/wiki/Middle_ear)	12
Şekil 2. İç kulak yapısı (http://tursweet.com/i/inner-ear-vestibule.html)	13
Şekil 3. Baziller Membran	14
Şekil 4. Korti organı (www.rci.rutgers.edu/~uzwiak/AnatPfys/Audition.htm).....	15
Şekil 5. Santral İşitsel Sistem.	16
Şekil 6. ABR dalgalarının morfolojisi ve latanslarının gösterilişi.....	23

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	İnfanlarda Günlük önerilen vitamin B12 alım miktarları.....	5
Tablo 2.	Çocuklarda günlük önerilen vitamin B12 alım miktarları.....	5
Tablo 3.	Yetişkin, Hamile ve Emziren Bayanlarda günlük önerilen vitamin B12 alım miktarları.....	5
Tablo 4.	ABR parametreleri.....	33
Tablo 5.	Vitamin B 12 eksikliği grubu ile kontrol grubunun yaş dağılımları.....	35
Tablo 6.	Kontrol grubu ve vitamin B 12 eksikliği olan grubun sağ kulak dalga latansları ile dalgalar arası latans ortalamalarının karşılaştırılması.....	36
Tablo 7.	Kontrol grubu ve vitamin B 12 eksikliği olan grubun sol kulak dalga latansları ile dalgalar arası latans ortalamalarının karşılaştırılması.....	37
Tablo 8.	Vitamin B 12 eksikliği olan grubun sağ ve sol kulak dalga latansları ile dalgalar arası latans ortalamalarının karşılaştırılması.....	38

1. GİRİŞ

B12 vitamini bütün vücut hücreleri için gerekli bir besin maddesidir. Bu vitaminin eksikliğinde dokuların büyümesi genel olarak deprese olur. Bunun nedeni B12 vitamininin DNA sentezi için gerekli olmasıdır. Bu vitaminin eksikliği nükleusun olgunlaşmasını duraklatarak bölünmenin geri kalmasına yol açar (Cummings, Purnell, Frayo, 2001).

İnsanların kalın bağırsağında bakteriler tarafından sentezlenen vitamin B12 absorbe edilememektedir. Buna karşın ince bağırsakta da bakteriler tarafından bir miktar sentezlenen vitamin B12 absorbe edilebilmektedir. Buna rağmen sentez edilen ve emilen B12 vitamin miktarı değişen intestinal floraya bağlı olarak çok az ve yetersiz kalmaktadır. İnsanlar için vitamin B12'nin en önemli kaynakları karaciğer, glandüler dokular, yumurta, kırmızı et, peynir ve süt gibi hayvansal gıdalardır. Gıdalarda vitamin B12 konsantrasyonu en fazla karaciğer ve böbrekte bulunmaktadır (Koç, 2005).

B12 vitamini koenzim olarak fonksiyon görmektedir. Bu nedenle bileşiklerinin hücre içinde sentezi için birkaç enzimatik reaksiyon gerekmektedir (Matsui, Mahoney, Rosenberg, 1983). Vitamin B12'nin en önemli fonksiyonu hücrelerin bölünmesi ve çoğalması için gerekli olan DNA yapımını sağlamaktır. Vitamin B12 eksikliğine en duyarlı olan sistemler hücre çoğalma hızının en yüksek olduğu hematopoetik ve gastrointestinal sistemleridir. İkinci önemli etkisi, santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemindeki bazı nöronların normal yapı ve fonksiyonlarını sürdürmelerini sağlamasıdır. Hematolojik ve nörolojik etkilerin birbirinden bağımsız olduğu düşünülmektedir (Matsui, Mahoney, Rosenberg, 1983).

Sinir sistemi tutulumu derecesi ile aneminin şiddeti arasında bir ilişki yoktur. Anemi olmadan vitamin B12 eksikliği tespit edilen hastaların %25'inden daha fazlasında nörolojik bulgular saptanmıştır. Nörolojik semptom ve bulguların ana nedeni sinir hücrelerindeki ilerleyici demiyelinizasyondur. Sinir sisteminin normal fonksiyon görmesi B12 vitamin ile sağlanır (Nishimoto, Tanaka, Okamoto, 2015; Stabler, 2013; Rasmussen, Fernhoff, Scanlon, 2001).

İşitsel beyinsapı cevapları işitmenin değerlendirmesinde en sık kullanılan objektif yöntemlerden birisidir. İşitsel uyarılmış potansiyeller, işitsel yolların fiziksel fonksiyonunu non-invaziv şekilde değerlendiren bir ölçüm tekniğidir. ABR'de işitsel uyarının verilmesinden sonra, baş bölgesine yerleştirilen elektrotlar ile işitme siniri, beyinsapı ve korteks düzeyinde oluşan elektriksel aktivite kaydedilir (Elberling, Callø, Don, 2010; Hall, 2007; Musiek, Borenstein, Hall, 2002).

Elde edilen dalga formları birçok tepe içermektedir. Bu dalgalar işitsel yolların farklı bölgelerinden elde edilen nöral aktivasyonu yansıtmaktadırlar. ABR, işitme siniri ve beyinsapındaki elektriksel akımın senkronize aktivitesini kaydeden elektrofizyolojik bir test yöntemidir (Atcherson, Stoodly, 2012; Stach, 1998).

Literatürde vitamin B 12 eksikliği ve işitme bulguları arasında değişik sonuçlar raporlanmıştır (Lasisi, Yusuf, 2010; Shemesh, Ornan, 1993). Bu çalışmada B 12 vitamin eksikliğinin özellikle işitsel beyin sapı cevapları üzerine etkisi değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. VİTAMİN B12

Deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA) ve protein sentezinde kimyasal reaksiyonlarda önemli bir koenzim rolü üstlenen B12 vitamini özellikle normal hematopoezin ve sinir sisteminin devamlılığının sağlanması için gereklidir (Cummings, Purnell, Frayo, 2001). B12 vitamini bütün vücut hücreleri için gerekli bir besin maddesidir. Bu vitaminin eksikliğinde dokuların büyümesi genel olarak deprese olur. Bunun nedeni B12 vitamininin DNA sentezi için gerekli olmasıdır. Vitaminin B12 eksikliği nükleusun olgunlaşmasını duraklatarak bölünmenin geri kalmasına yol açar.

2.1.1. Vitamin B12 Tanımı ve Tarihçesi

Vitamin B12 suda eriyen, 1355.42 dalton moleküller ağırlığı olan, başlıca mikroorganizmalar tarafından, farklı yirmi enzimatik basamak sonunda sentezlenebilen, kırmızı renkli ve çeşitli türevleri bulunan bir vitamindir. Yapısında karmaşık korrin halkası ve merkezde kobalt iyonu vardır. Tüm vitaminler içerisinde en büyük ve kompleks yapıya sahip olan ve çok ufak miktarları ile etki yapması yönünden en güçlü etkinlik gösteren vitamin olarak kabul edilir (Whiteheat, Rosenblatt, Cooper, 2003).

2.1.2. Vitamin B12 Molekül Yapısı ve Genel Özellikleri

Vitamin B12 molekülü üç bölümden oluşur:

1. Korrin halka yapısı
2. Nükleotid grup
3. R grup

B12 vitamini dört gruba ayrılmaktadır. Bunlar;

a. Siyanokobalamin (CNCbl): R grubu olarak siyanür (CN) grubu içeren CNCbl ilk bulunan B12 vitamin çeşididir. Vücut hücrelerinde ve sıvılarında çok az bulunmaktadır.

b. Hidroksikobalamin (OHCbl): R grubu olarak hidroksil (OH) grubu içeren OHCbl gıdalarda ve vücutta en fazla tutulan B12 vitamin çeşididir.

c. Adenozilkobalamin (AdoCbl): R grubu olarak 5'-deoksiadenozil grubu içeren AdoCb hücrelerde aktif koenzim fonksiyonu görmektedir.

d. Metilkobalamin (MeCbl): R grubu olarak metil (CH₃) grubu içeren MeCbl insan plazmasındaki B12 vitamininin %70'ini oluşturur. Vücutta aktif koenzim fonksiyonu görmektedir. CNCbl ve OHCbl hücre sitoplazmasında MeCbl'e ve mitokondrilerde AdoCbl'e kolaylıkla dönüştürülür (Herbert, 1988; Whiteheat, Rosenblatt, Cooper, 2003).

2.1.3. Besinsel Kaynaklar

İnsanların kalın bağırsağında bakteriler tarafından sentezlenen vitamin B12 absorbe edilememektedir. Buna karşın ince bağırsakta da bakteriler tarafından bir miktar sentezlenen vitamin B12 absorbe edilebilmektedir. Buna rağmen sentez edilen ve emilen B12 vitamin miktarı değişen intestinal floraya bağlı olarak çok az ve yetersiz kalmaktadır. İnsanlar için vitamin B12'nin en önemli kaynakları karaciğer, glandüler dokular, yumurta, kırmızı et, peynir ve süt gibi hayvansal gıdalardır. Gıdalarda vitamin B12 konsantrasyonu en fazla karaciğer ve böbrekte bulunmaktadır. Her birinin 100 gramı 100 µg vitamin B12 barındırmaktadır. B12 vitamini deniz ürünlerinde de bulunmaktadır. Baklagil türleri hariç, bitkisel besinlerde vitamin B12 bulunmamaktadır (Koç, 2005). İnsan için gerekli olan vitamin B12'nin hepsi hayvansal gıdalardan sağlandığından, diyetle yetersiz alımı eksikliğin önemli bir sebebidir. Farklı toplumlarda diyetle alınması gereken vitamin B12 miktarı ve diyetle bağlı vitamin B12 eksikliği sıklığı çok iyi tespit edilmemiştir. Birçok ülkede

yetişkinlerde alınan vitamin B12 alımı 1 µg/günden daha azdır (Food and Nutrition Board, 1998; Rasmussen, Fernhoff, Scanlon, 2001).

2.1.4. Vitamin B12 Gereksinimi

Vitamin B12 için alınması gereken günlük miktarlar yaş gruplarına göre Tablo 1’de gösterilmiştir. Komplike pernisiyöz anemisi olmayan hastalara, vitamin B12 0.1 µg/gün kadar çok az miktarı bile parenteral verildiğinde minimal hematopoetik cevap oluşacaktır. Bu miktar vitamin B12 eksikliğinin bütün bulgu ve semptomlarını önler ve normal sınırlar içinde vitamin B12 serum seviyelerinin devamını sağlar. Fakat 0.1 µg’ın emilimini garanti altına almak için ağız yoluyla daha fazla vitamin B12 alımı gereklidir (Food and Nutrition Board, 1998).

Tablo 1. İnfantlarda Günlük önerilen vitamin B12 alım miktarları

0 - 6 ay	0,4µg
7 - 12 ay	0,5µg
1 - 3 yaş	0,9µg

Tablo 2. Çocuklarda günlük önerilen vitamin B12 alım miktarları

4 - 8 yaş	1,2µg
9 - 13 yaş	1,8µg
Adölesan 14 - 18 yaş	2,4µg

Tablo 3. Yetişkin, Hamile ve Emziren Bayanlarda günlük önerilen vitamin B12 alım miktarları

19 - 50 yaş	2,4µg
> 50 yaş	2,4µg
Hamilelerde Tüm yaşlar	2,6µg
Emzirenlerde Tüm yaşlar	2,8µg

2.1.5. Vitamin B12'nin Biyokimyasal Özellikleri

B12 vitamini koenzim olarak fonksiyon görmektedir. Bu nedenle bileşiklerinin hücre içinde sentezi için birkaç enzimatik reaksiyon gerekmektedir (Matsui, Mahoney, Rosenberg, 1983). Plazmadaki B12 vitamin bileşiklerinde kobalt atomunun değeri +3'tür ve stabil durumdadır. Kobalaminler aktif koenzim haline gelmeden önce stabil olan +2 veya +1 değerlik durumuna indirgenir. Bu intraselüler değişimin konjenital defektleri homosisteinüri ve metilmalonik asidüri ye yol açmaktadır (Whitehead, Rosenblatt, Cooper, 2003).

2.1.6. Vitamin B12'nin Fizyolojik Önemi ve Fonksiyonu

Vitamin B12'nin en önemli fonksiyonu hücrelerin bölünmesi ve çoğalması için gerekli olan DNA yapımını sağlamaktır. DNA yapımı üzerine etkisi TH4-folat üzerinden olur. Vitamin B12 eksikliğine en duyarlı olan sistemler hücre çoğalma hızının en yüksek olduğu hematopoetik ve gastrointestinal sistemleridir. İkinci önemli etkisi, santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemindeki bazı nöronların normal yapı ve fonksiyonlarını sürdürmelerini sağlamasıdır.

Hematolojik ve nörolojik etkilerin birbirinden bağımsız olduğu düşünülmektedir. Bunu destekleyen başlıca bulgular; Pernisyöz anemi ve vitamin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi olgularında anemi ile birlikte her zaman nörolojik bozukluk bulunmaz. Nörolojik sendrom bazen belirgin hematolojik bozukluk olmadan da meydana gelebilir. İki tür bozukluğun birlikte bulunduğu olgularda bunların şiddeti arasında genellikle bir paralellik yoktur. Folik asit verildiğinde, vitamin B12 eksikliğine bağlı anemilerde hematolojik bozukluk düzeldiği halde nörolojik bozukluk genellikle düzelmez, hatta bazen kötüleşebilir (Nathan, Orkin, Ginsburg, 2003).

2.1.7. B12 Vitamin Bağlayıcı Proteinler

1. İntrinsik Faktör (İF): İnsan mide fundus mukozasının pariyetal hücrelerinde sentezlenen, ısıya dayanaksız ve stabil olan bir glikoproteindir (Nathan, Orkin, Ginsburg, 2003).

2. Transkobalamin-II (TCII): Bu protein ince bağırsak hücrelerinden veya depolardan vitamin B12'yi alır, kullanır ve dokulara taşır. TCII glikolize olmamış bir proteindir. Fibroblastlar, makrofajlar, enterositler, hepatositler, dalak, kalp, böbrek hücreleri, mide mukozası ve endotelyum gibi farklı hücrelerde sentezlenir. Plazmada, serebrospinal ve seminal sıvılarda bulunmaktadır (Sonja, Paul, Kelley, 2001; Adkins, Lönnerdal, 2002).

3. Haptokorrinler: R-bağlayıcı protein, TCO, TCI, TCIII, ve kobalofilin olarak da adlandırılmaktadır. Haptokorrinler, farklı derecelerde glikozile olmuş, benzer yapıları glikoproteinlerdir. Myeloid hücreler ve olası diğer birçok hücre tarafından sentezlenir. En önemli kaynakları granülositlerdir. Haptokorrinler; plazma, safra, tükürük, gözyaşı, anne sütü, amnion sıvısı, seminal sıvı gibi birçok sekresyonda ve granülositler, trombositler, tükürük bezleri ve hepatoma hücrelerinde mevcuttur. Plazmada vitamin B12'lerin %70-90'ı haptokorrinlere bağlanır.

2.1.8. Vitamin B12'nin Emilimi

Gıdalardaki vitamin B12'nin emilimi ve sindirimi oldukça kompleks bir süreç sonunda gerçekleşir. Proteine bağlı olmayan vitamin B12 ağızda dilaltında emilebilir. Asıl besin kaynağı olan hayvansal gıdalarla alındığı zaman vitamin B12 proteine bağlıdır ve dilaltında emilemez. Hayvansal gıdadaki vitamin B12'lerin emilimi beş basamakta tamamlanır (Adkins, Lönnerdal, 2002).

1. Gıdalardaki proteine bağlı vitamin B12'ler midede gastrik asit, pepsin ve proteazlar aracılığıyla serbestleşir. Bu süreç vitamin B12 emilimi için esastır. Atrofik gastritte vitamin serbestleşemez.

2. Mide ve tükürük sekresyonunda mevcut R-bağlayıcı protein serbest vitamin B12 ve analoglarını bağlar. Midede kobalamin-R-bağlayıcı protein kompleksi oluşur.
3. Kobalamin-R-bağlayıcı protein kompleksi duodenuma ulaştığında duodenumun alkali ortamında pankreatik enzimler aracılığıyla R-bağlayıcı protein sindirime uğrattılır ve serbestleşen kobalamin (aktif kobalamin) gastrik glikoprotein olan İF'e bağlanır. İnaktif kobalamin analogları İF'e bağlanamaz.
4. Vitamin B12-İF kompleksi terminal ileumda mukozal hücrelerin mikrovillüs membranlarının üzerindeki spesifik İF-B12 reseptörlerine bağlanır. Bu reseptöre bağlanma sürecinde 6,4-8,4 arasında PH ve divalent katyonlar (kalsiyum) gereklidir.
5. Vitamin B12-İF kompleksi endositoz ile hücre içine alınır, vitamin B12 bazal membrandan kan dolaşımına geçer ve TCII proteinine bağlanır. Kısmen bozulan İF ise salınır.

2.1.9. Vitamin B12 Eksikliğinin Bulguları

Çocuklarda vitamin B12 eksikliği halsizlik, yorgunluk, stomatit, gelişme geriliği veya irritabilite gibi spesifik olmayan klinik bulgular ile ortaya çıkar. En fazla etkilenen dokular, hızlı proliferasyon gösteren hematolojik ve intestinal sistemlerdir. Ayrıca nörolojik semptomlar da görülür (Nathan, Orkin, Ginsburg, 2003).

Hematolojik Bulgular: Genellikle nötropeni ve trombositopeninin eşlik ettiği şiddetli makrositik anemi oluşur. Ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) artmıştır, periferik yaymada hipersegmente nötrofiller ve oval makrositler mevcut olup, kemik iliği hiperselülerdir. Aneminin başlangıcı gizli ve yavaştır. Çoğunlukla halsizlik, zayıflama ve iştahsızlık dışında asemptomatikdirler. Anemiye bağlı kalp yetmezliği ortaya çıkabilir. Aynı zamanda pozisyona veya aktiviteye bağlı solunum yetersizliği oluşabilir (Quadros, Rothenberg, Pan, 1986).

Gastrointestinal Bulgular: Bazı hastalarda anemi ve nörolojik semptomlar oldukça hafiftir ve ana semptomlar gastrointestinal bulgulardır. Bu semptomlar iştahsızlık (%14-65), hafif kilo kaybı (%5-10), bulantı, kabızlık, periyodik ishal (%7-50), glossit ve pamukçukdan oluşur. Pernisiyöz anemili hastaların yaklaşık %50'sinde kırmızı, ağrılı anormal dil olduğu ve anemi olmasa da bu semptomların oluşabildiği bildirilmiştir (Crane, Sample, Pathcett, 1981).

Nörolojik Bulgular: Sinir sistemi tutulumu derecesi ile aneminin şiddeti arasında bir ilişki yoktur. Anemi olmadan vitamin B12 eksikliği tespit edilen hastaların %25'inden daha fazlasında nörolojik bulgular saptanmıştır. Nörolojik semptom ve bulguların ana nedeni sinir hücrelerindeki ilerleyici demiyelinizasyondur. Sinir sisteminin normal fonksiyon görmesi B12 vitamin ile sağlanır (Nishimoto, Tanaka, Okamoto, 2015; Stabler, 2013; Rasmussen, Fernhoff, Scanlon, 2001). Vitamin B12 eksikliğine bağlı nörolojik hasar üç ana teoriyle açıklanmıştır.

a. Vitamin B12 eksikliğinde SAM dönüşecek metioninin sentez edilememesidir. SAM, myelinin bir parçası olan fosfatidilkolinin (birçok sinirden izole edilebilen yağ asidi materyali) üretimi için gereklidir (Schenck, Bender-Götze, Koletzko, 1997; Sonja, Paul, Kelley, 2001).

b. Metilmalonil CoA'nın (üç karbonlu molekül), süksinil CoA'ya (dört karbonlu molekül) dönüşümünde eksiklik propiyonil CoA (üç karbonlu molekül) ve metilmalonil CoA'nın (üç karbonlu molekül) birikmesi ile sonuçlanır. Metilmalonil CoA yağ asidi sentezinde malonil CoA'nın kompetitif inhibitörüdür. Yağ asitleri normal olarak numaralanmış karbon molekülüne ikişer karbon eklenerek meydana gelir. Yağ asidi sentezinde malonil CoA yerine metilmalonil CoA geçtiğinde yani üç karbonlu moleküllerin eklenmesiyle olağan olmayan 15 veya 17 karbonlu aşırı miktarda anormal dallı zincirli yağ asitleri sentezlenir ve bu anormal yağ asitleri sinir hücrelerinin zarında yapısal değişikliklere neden olur (Scalabrino, 2001).

c. Vitamin B12 eksikliğinde dokularda dengesiz bir şekilde oluşan sitokinler, tümör nekrozis faktör ve epidermal büyüme faktörü gibi hormon benzeri moleküller aracılığıyla sinirlerde hasar oluşur (Stollhoff, Schulte, 1987). Yetişkinlerde spinal kordun subakut kombine dejenerasyonu görülürken (azalmış vibrasyon ve pozisyon

duyusu), süt çocuklarında diffüz serebral atrofi görülür. Beyinde myelinizasyonun en hızlı olduğu dönem son trimester ve yaşamın ilk bir yılıdır. Bu dönem aynı zamanda beyin volüm ve ağırlığının hızlı artma zamanıdır. İnfantil vitamin B12 eksikliği, glial hücrelerin çoğalmasında azalma ve olağan olmayan uzun zincirli yağ asitlerinin artmasına bağlı olarak myelin sentez ve bütünlüğünün bozulması ile sonuçlanır. Sonuçta süt çocuklarında vitamin B12 eksikliğinin sinir sistemindeki patolojik değişkenleri olan demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon ve nöronal ölüm sırasıyla gerçekleşerek sinir fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. Bu durum letarjiye, kooperasyon bozukluğuna, anormal visüel evoket potensiyel (VEP), vibrasyon ve pozisyon duyu bozukluğuna, mental ve motor gelişme geriliğine, baş tutma, gülümseme, konuşma, oturma ve yürüme gibi kazanılmış mental ve motor fonksiyonların kaybına, konvülziyona ve ileri dönemde komaya neden olur (Hvas, Nexo, 2006).

2.2. KULAK ANATOMİSİ

İşitme ve denge organı olan kulak, kafatasının yan ve alt duvarlarını oluşturan temporal kemik içinde bulunmaktadır. Anatomik yapısı ve fonksiyonları birbirinden farklı olan dış, orta ve iç kulaktan oluşmaktadır (Akyıldız, 1998).

2.2.1. Dış Kulak

Aurikula (kulak kepçesi), dış kulak yolu (DKY) ve kulak zarının lateral yüzünden oluşur. Aurikula: Başın her iki yanında yaprak şeklindedir ve perikondrium ve cilt tarafından kaplanmış düzensiz bir şekli bulunan kıkırdaktan oluşmuştur. Dış yüzün en derin yeri konka aurikula adını alır. Bu çukurluk krus heliks tarafından ikiye ayrılır. Üste kalan kısım simba konka, altta kalan kısım kavum konka adını alır ve dış kulak yolu ile bağlantılıdır. Kıkırdağın lateral yüzeyi düzgün sınırlıdır. Dış kenarını en yüksekteki parçası heliks belirler. İç bölümdeki çıkıntı ise antiheliks adını alır. Dış kulak yolunun hemen önünde vertikal yerleşim gösteren kıkırdak çıkıntı tragustur.

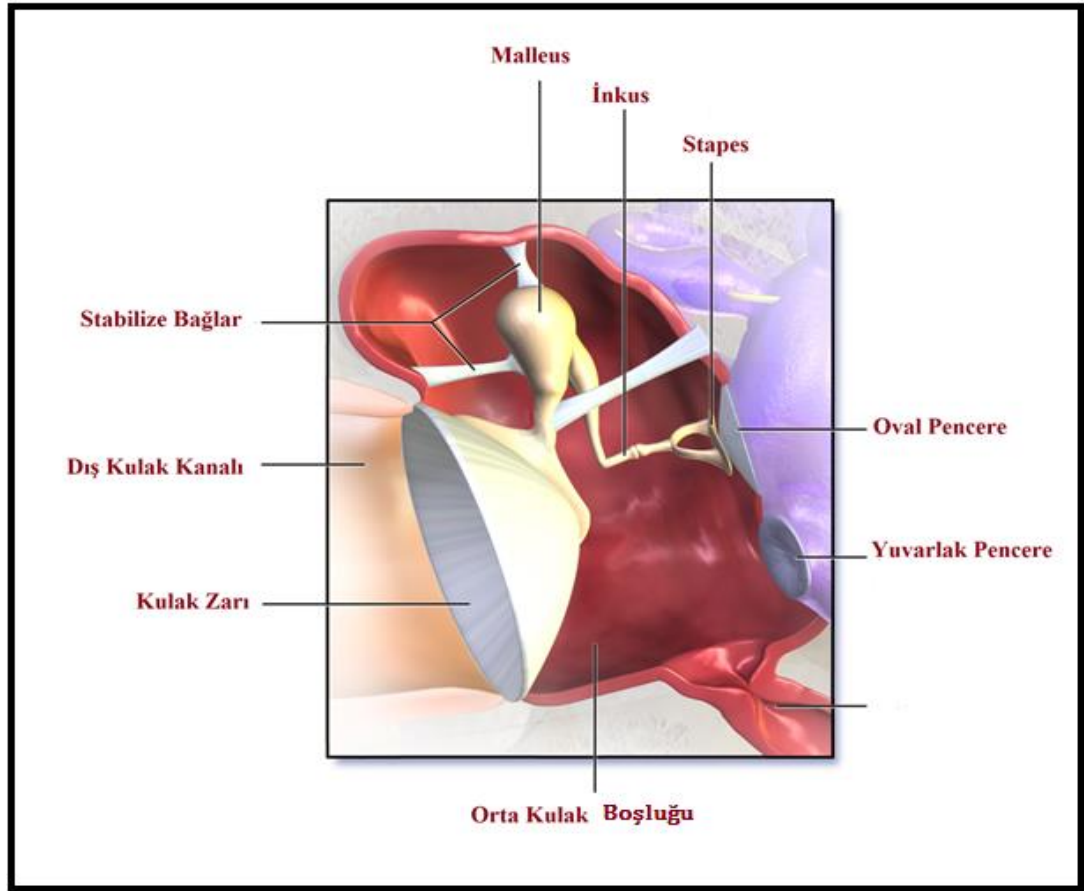
Kavum konkayı alttan sınırlayan çıkıntı ise antitragustur. Lobülde kıkırdak yapı bulunmaz ve heliksin tabanından aşağıya doğru uzanır (Akyıldız, 1998).

Dış kulak yolu: Kavum konkadan kulak zarına kadar olan bölümdür. Yaklaşık yetişkinde 25 mm kadardır. Dıştaki 1/3 kısmı kıkırdak ve içteki 2/3 kısmı ise kemik yapıdadır. Çocuklarda timpanik kemik tam gelişmediği için dış kulak yolunun kıkırdak kısmı daha uzundur. Dış kulak yolunu kaplayan deri, DKY'den sonra kulak zarı ile devam eder ve kulak zarının dış tabakasını yapar. Dış kulak yolunun kıkırdak derisinde kıl, yağ ve serümen bezleri vardır (Akyıldız, 1998; Yetişer, 2007).

2.2.2. Orta Kulak

Orta kulak, kulak zarı ile iç kulak arasında yerleşmiş havalı bir boşluktur. Ses dalgalarının iç kulağa iletilmesinde görev almaktadır. Düzensiz bir dikdörtgen prizma veya bikonkav bir disk şeklindedir. Ortalama hacminin 0.5 cm³ olduğu kabul edilmektedir. Orta kulak boşluğu, östaki borusu ile dış ortamla, aditus ad antrum ile mastoid kemiğin havalı boşlukları ile bağlantılıdır.

Orta kulakta malleus, inkus ve stapes kemikçikleri vardır. Orta kulak ve iç kulak arasındaki bağlantı stapes tabanı ile kurulmaktadır (Şekil 1). Kemikçik zinciri kulak zarının medialine doğru uzanmaktadır.



Şekil 1. Orta kulak yapısı (https://en.wikipedia.org/wiki/Middle_ear)

Muskulus tensör timpani ve musculus stapedius olmak üzere orta kulakta 2 adet kas bulunmaktadır. Stapedius kası kasılarak iç kulağın korunması sağlanırken, tensör timpani kası ile de kulak zarı gergin hale gelmektedir. Tensör timpani kası trigeminal sinirin mandibular dalı tarafından inerve edilirken, stapedius kası fasiyal sinir tarafından inerve edilmektedir. Östaki borusu ise orta kulak ve atmosfer basıncı arasında dengeleyici bir rol oynamaktadır. Orta kulakta oval ve yuvarlak pencereler arasında bulunan hafif tepe nokta promontoryum adını almaktadır.

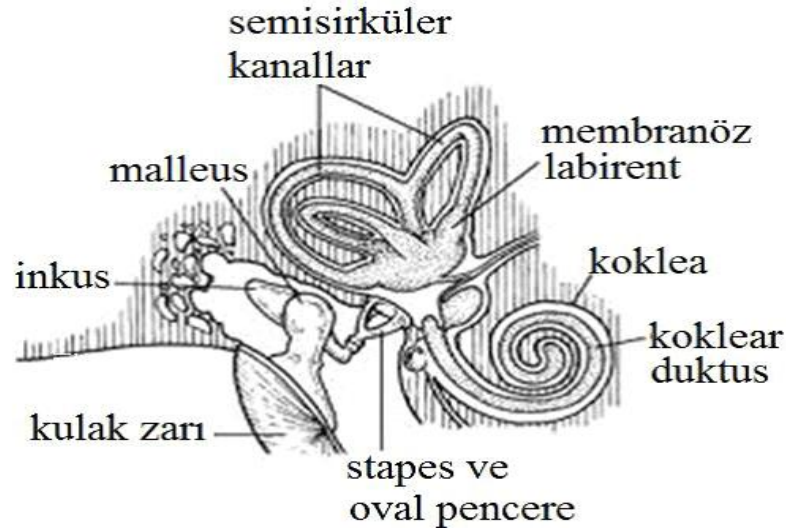
2.2.3. İç Kulak

İç kulak petröz kemiğin içinde bulunmaktadır ve işitme (koklea) ve denge (vestibül) organından oluşmaktadır. İç kulak; yuvarlak ve oval pencereler yolu ile orta kulakla, koklear ve vestibüler duktuslar yoluyla kafa içi ile bağlantılıdır (Şekil 2).

Kemik (osseöz) labirent ve zar (membranöz) labirent olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır (Akyıldız, 1998).

Kemik labirent: Üç parçadan oluşur. Ön labirent (koklea), vestibül ve arka labirent (yarım daire kanalları)'dır.

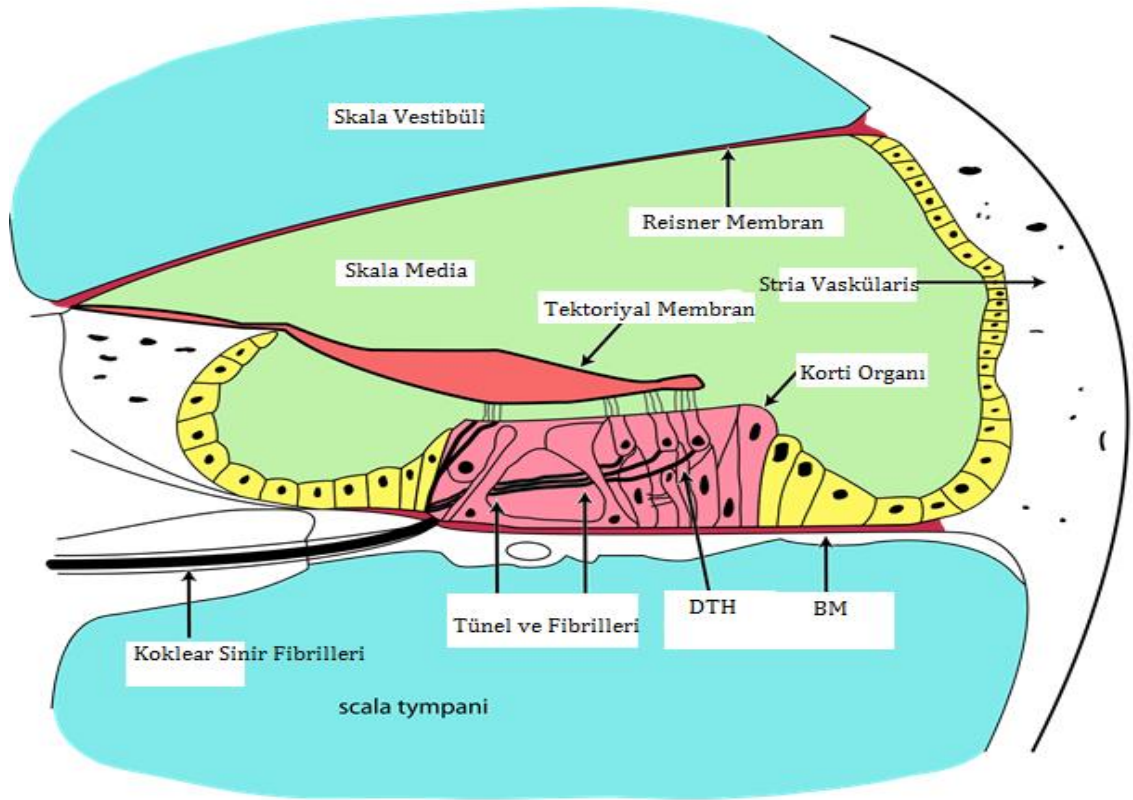
Zar (Membranöz) labirent: Zar labirent kemik labirentin içine yerleşmiştir ve kemik labirentin 1/3'lük kısmını doldurur. Zar ve kemik labirent arasında sodyum iyonundan zengin perilenf, zar labirentte ise potasyum iyonundan zengin endolenf bulunmaktadır. Zar labirent; koklea, vestibülde yer alan iki otolit organ (utrrikulus ve sakkulus) ve üç tane yarım daire kanallarından (superior, posterior ve lateral) meydana gelir (Akyıldız, 1998).



Şekil 2. İç kulak yapısı (<http://tursweet.com/i/inner-ear-vestibule.html>)

Koklea: Koklea, iç kulağın ön kısmındaki salyangoz şeklindeki yapıdır. Kokleanın ortasından dikey bir kesit yapılacak olur ise modiolustan bir kemik laminanın kanalın içine uzandığı izlenir (lamina spiralis ossea). Kemik lamina, kanalın yarısına kadar uzanır. Bunun bittiği yerden, kemiğin periostu fibröz bir tabaka ile devam eder ve karşı duvara ulaşarak kanalı iki tam parçaya böler. Bu fibröz tabakaya baziller membran adı verilmektedir. Baziller membranın üzerinde kalan bölüm skala vestibuli, altta kalan kısım ise skala timpanidir. Skala timpani ve skala vestibuli

arasında ise skala media bulunmaktadır. Reissner membranı skala vestibüli ve skala mediayı, baziller membran ise skala media ve skala timpaniyi birbirinden ayırır (Şekil 3). Skala mediada endolenf, skala timpani ve skala vestibülide perilenf bulunmaktadır. Apikal turda skala vestibuli ve skala timpani birbirleri ile helikotrema'da birleşirler. Skala timpani yuvarlak pencere, skala vestibuli ise oval pencere ile orta kulakla bağlantılıdır (Akyıldız, 1998; Bohne, Harding, 2008).

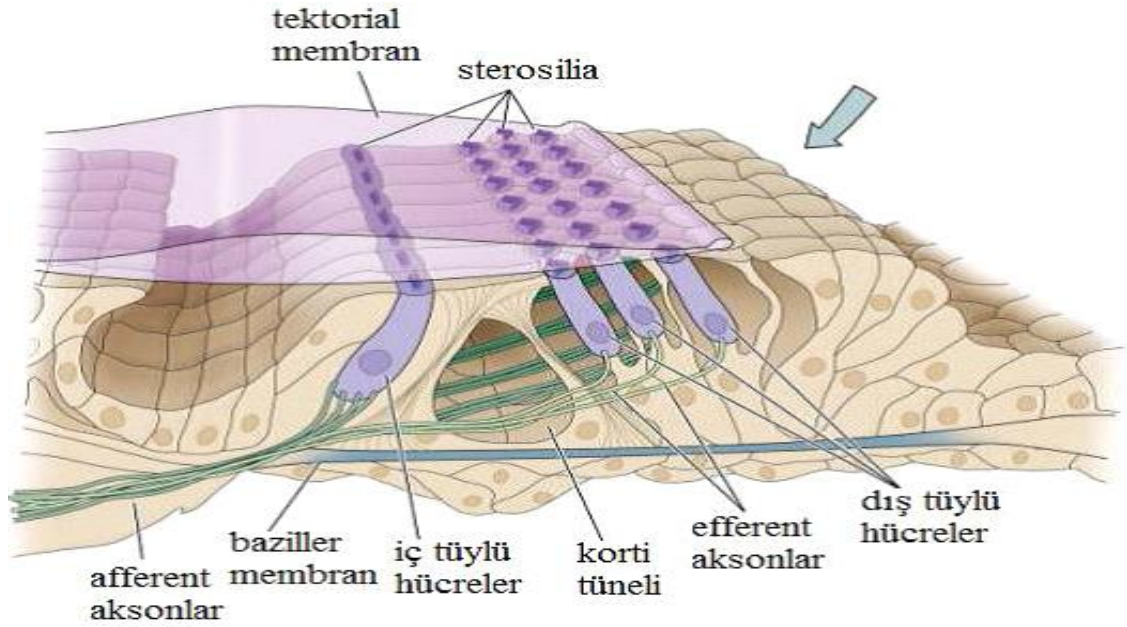


Şekil 3. Baziller Membran

(**BM:** Baziller Membran, **DTH:** Dış Tüylü Hücreler) (https://en.wikipedia.org/wiki/Organ_of_Corti)

Korti organı: Kokleada, nörosensöriyal hücreler baziller membran üzerinde yerleşmiştir. Bu bölüme korti organı adı verilir. Korti organı, ses titreşimlerini (akustik enerji), nöroepiteliyal hücreler aracılığı ile elektriksel potansiyellere dönüştürür. İç tüylü (İTH) ve dış tüylü (DTH) sensöriyal hücreler, afferent ve efferent aksonlar, korti tüneli ve destek hücrelerinden (hensen, deiters, pillar) oluşmaktadır. Bunların üzerini tektoryyal membran örtmektedir (Şekil 4). Baziller membranın en çıkıntılı olduğu yere

korti tüneli adı verilir, bunun dış kısmında DTH ve iç kısmında İTH bulunmaktadır (Akyıldız, 1998).



Şekil 4. Korti organı (www.rci.rutgers.edu/~uzwiak/AnatPfys/Audition.htm)

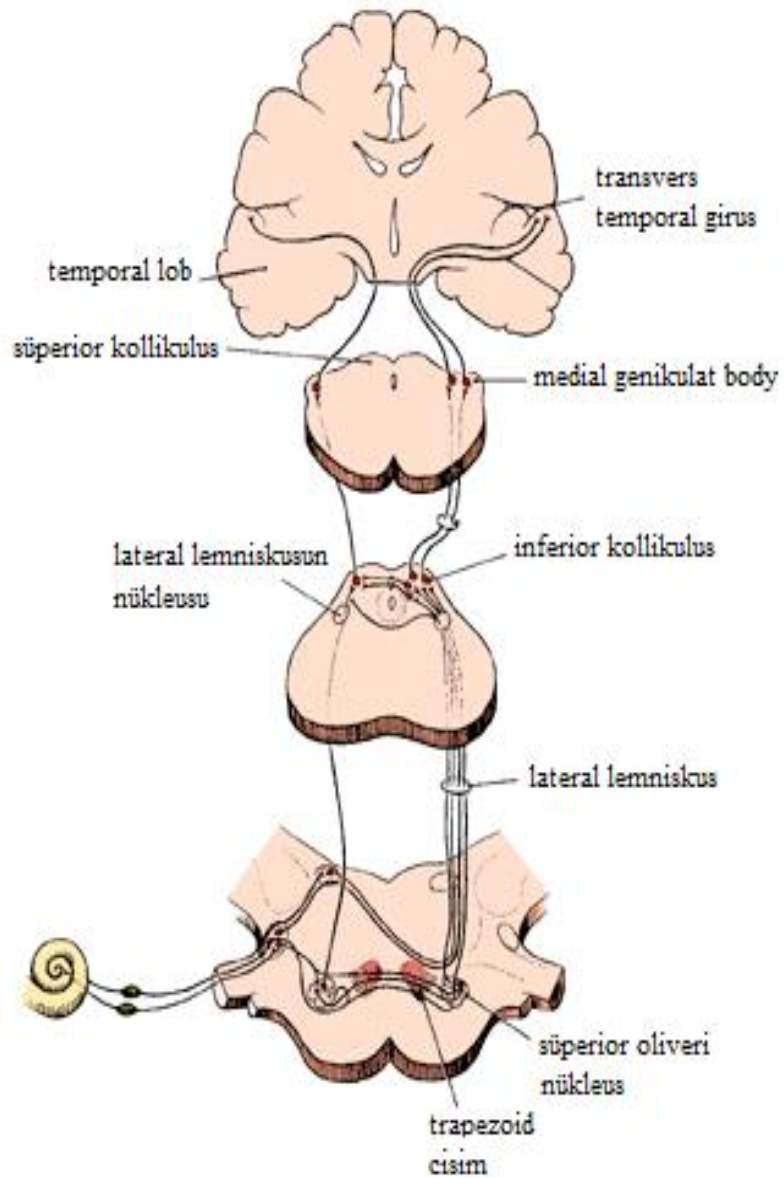
2.3. SANTRAL İŞİTSEL YOLLAR

Koklea ve vestibülokoklear sinir ses uyarınının içerdiği bilginin harman edildiği ilk aşamayı temsil eder. Tonotopik ve zamansal olarak kodlanan veriler daha üst merkezlere işlenmek üzere, 8. kraniyal sinir'in kohlear dalı içinde iletilir (Şekil 5). Vestibülokohlear sinir beyin sapına, ponsun kaudale yakın kısmının lateralinden girer. Apikal kohleadan kaynaklanan sinir lifleri kohlear sinirin merkezinde, bazal kısmından kaynaklanan lifler ise apikalden gelenlerin etrafında spiral bir güzergahta ilerlerler. Yani koklear sinirde de tonotopik organizasyon izlenmektedir (Akyıldız, 1998; Şahlı, 2014, Yetişer, 2007).

ASHA' ya (American Speech Language Hearing Association) göre santral işitme sisteminin başlıca görevleri şunlardır (ASHA, 2004, 2005);

- Sesin lokalizasyonu ve lateralizasyonu (ses yönünün tayini)
- İşitsel ayırt etme (gelen sesin ne olduğunu anlama)

- İşitsel şekil tanımlaması (söylenen kelimenin hafızada oluşturduğu anlam)
- İşitmenin temporal özellikleri (arka arkaya verilen uyarıların beyinde sıralanması)
- İki ya da daha fazla uyarın varlığında sesi anlama ve ayırt etme
- Bozulmuş akustik uyarın varlığında işitsel performans gösterebilme becerisidir.



Şekil 5. Santral İşitsel Sistem.

İşitme sinirinin taşıdığı bilgiler, işitsel yol üzerindeki birçok istasyona uğrayarak işlenir. Santral işitme sisteminde her iki kulaktan gelen sinyaller beyinde sağ ve sol hemisferde bulunan işitsel kortekse iletilir. Bu iletimde kontralateral yol ipsilateral yola göre daha baskındır (Şahlı, 2014).

Koklea ve 8. sinir işitsel uyarın varlığında ilk aşamasını temsil eder. Korti organındaki sensör hücrelerden çıkan sinir lifleri koklear nukleuslara iletilir (Shore, 2009).

Kokleadan başlayan tonotopik organizasyon (frekansa özgü dizilim) işitsel kortekse kadar devam eder (Şahlı, 2014). Santral İşitme sistemini oluşturan yapılar şunlardır;

- Koklear nukleuslar
- Süperior oliveri kompleks
- Lateral lemniskus
- İnférieur kollikulus
- Medial genikulat body
- İşitsel korteks'tir (Şahlı, 2014).

Koklear nukleuslar (KN): İşitme sinir lifleri için ilk duraktır. Koklear sinir aracılığı ile gelen işitsel bilginin üst merkezlere taşınmasından sorumludur. Anteroventral, postero ventral ve dorsal koklear nukleus olmak üzere 3 kısımdan oluşmaktadır. İşitme sinirinin afferent dalları koklear nukleusa girdikten sonra ascending (çıkan) dal anteroventral nukleusta, descending (inen) dal posteroventral ve dorsal koklear nukleusta sonlanır. Bu nukleuslarda bulunan hücreler tonotopik dizilim gösterirler. Dorsal kısımdaki hücreler alçak frekans bölgelerinden gelen, ventral kısımdaki hücreler ise yüksek frekans bölgelerinden gelen lifleri alırlar. İşitme siniri ile koklear nukleuslar arasındaki bağlantı ipsilateral iken, daha üst seviyelerdeki nöral yapılar arasındaki bağlantı, ipsilateral ve kontralateral olarak devam etmektedir (Davis, 2005). Koklear nukleuslardan başlayan ipsilateral yol, sırasıyla süperior oliveri kompleks, lateral lemniskus ve inferior kollikulusa kadar devam eder.

Kontralateral yol ise, ventral akustik stria (trapezoid body), dorsal akustik stria (von Monakow) ve intermediate akustik stria (Held) olarak üç şekilde devam eder (Cant, Benson, 2003). Ventral akustik stria (trapezoid body), anteroventral koklear nukleus ile kontralateral superior olivery kompleks arasında, dorsal akustik stria (von Monakow), dorsal koklear nukleus ile kontralateral superior olivery kompleks, lateral leminiskus ve inferior kollikulus çekirdekleri arasında, intermediate akustik stria (Held) ise posteroventral koklear nukleus (PVKN) ile kontralateral superior olivery kompleks ve inferior kollikulus arasında bağlantıyı sağlar (Pickles, James, 2012).

Superior Olivery Kompleks (SOK):Anatomik olarak genellikle ponsa yerleşim gösteren superior olivery kompleks, insanlarda medulla oblongatanın rostral bölümünden orta ponsa kadar uzanmıştır. Trapezoid body aracılığıyla anteroventral koklear nukleustan, intermediate akustik stria aracılığıyla da posteroventral nukleustan işitsel bilgiyi alır. Koklear nukleustan gelen işitsel bilginin entegrasyonunda önemli bir fonksiyona sahip olan bu yapı, her iki kulaktan gelen işitsel bilginin ilk karşılaşma yeridir (Kulesza et al,2011; Pickle, James, 2012).

Superior Olivery Kompleks;

- Medial Superior Olivery (MSO)
- Lateral Superior Olivery (LSO)
- Trapezoid bodynin medial nukleusu (TBMN) olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır.

Medial superior olivery (MSO), en geniş nükleustur ve insanlarda yaklaşık 15500 nörondan oluşmuştur. Herbir MSO, sağ ve sol anteroventral koklear nukleustan bilateral girdi alırken, işitsel bilgi ipsilateral olarak lateral leminiskus aracılığıyla inferior kollikulusa aktarılır. Medial superior oliverynin temel fonksiyonu kulaklar arası zaman farklılığının (interaural time difference-ITD) tanınması ve her iki kulak lateralizasyonudur. Bu özelliği sayesinde herbir kulaktan gelen işitsel uyarının varış zamanını hesaplayarak sesin lokalizasyonu belirlenir (Kulesza, 2007).

Lateral superior olivery kompleks (LSO), ipsilateral koklear nukleustaki spherical bushy hücrelerinden uyarıcı glutamaterjik, kontralateral trapezoid body'nin

medial nukleus (TBMN)'undan ise baskılayıcı glycinergik input alır. Böylelikle, ipsilateral kulaktan uyarıcı, kontralateral kulaktan ise kısıtlayıcı bilgi alınmış olur. Lateral superior olivarynin temel fonksiyonu ses şiddeti bakımından kulaklar arası seviye farklılığının (Interaural Level Difference-ILD) ve yüksek frekans seslerin geliş açısının tanınmasıdır. Lateral superior olivary (LSO)'de yüksek frekans seslere duyarlı sinir hücreleri de bulunmaktadır (Pickles, James, 2012).

Lateral Lemniskus (LL):Fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte, koklear nukleuslara göre daha iyi bir zamansal çözünürlüğe (temporal resolution) sahip ve sesteki hem zamanlama hem de amplitüd değişikliklerine karşı oldukça hassas bir yapıdır. Akustik startle reflekte de fonksiyonu olduğu düşünülmektedir.Lateral Lemniskus 3 bölümden oluşmaktadır;

- Lateral Lemniskusun intermediate nukleusu (LLIN)
- Lateral Lemniskusun ventral nukleusu (LLVN)
- Lateral Lemniskusun dorsal nukleusu (LLDN)

İnferior Kollikulus (İK):İşitsel yolun orta beyin çekirdeği olan İK, lateral lemniskus yoluyla koklear nukleustan indirekt girdi alırken, lateral superior olivary' den de bilateral uyarı almaktadır (Oliver et al, 1995; Oliver et al, 2003). İnferior kollikulus, üç bölümden meydana gelmektedir; santral nukleus, dorsal korteks ve lateral korteks. Dorsal korteks, akustik ve somatoduyusal girdilerin alınmasında rol oynarken, santral nukleus, daha karmaşık bir yapıya sahip olup, algısal analizlerden ziyade işitsel refleks aktivitelerinde rol oynar. İnferior kollikulusta bulunan nöronların dentritleri direkt olarak veya diğer nukleuslar aracılığıyla muhtelif sinirlerin motor nukleuslarına bağlanırlar. Bunlar göz kaslarının motor lifleri, kranial ya da spinal motor lifleridir. Santral işitsel yolun önemli istasyonlarından biri olan bu anatomik yapının, aropalpebral refleks (göz kırpma refleksi) gibi refleksif işlemlerde ve bazı sensör ve motor fonksiyonlarda rolü olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, frekans analizi ve konuşmayı ayrt etme fonksiyonlarında inferior kollikulusun etkili olduğu yönünde çalışmalar bulunmakla birlikte, bu bölgede bulunan bazı nöronların kulaklar arası zaman (interaural time) ve şiddet farklılıklarına (intensity differences) duyarlı olduğu da gösterilmiştir (Seike, King,2005; Skottun, 2001).

Medial Genikulat Body (MGB):Talamusun dorsal ve kaudal bölgesine yerleşmiş olan MGB, işitsel sistemin talamik durağını oluşturur ve liflerinin büyük bir bölümünü inferior kollikulusun santral nukleusundan alır. İnférieur kollikulus ile auditory korteks arasında bulunan MGB, dorsal, ventral ve medial olmak üzere 3 bölüme ayrılır. Ventral bölüm, temporal lobun primer işitsel alanı ile direkt ilişki içindeyken, medial bölüm, temporal lobun diğer alanları ile dorsal bölüm ise, serebrumun ilişkili alanları ile bilgi alışverişi içindedir.

Ses lokalizasyonu ve lateralizasyonu ile ilgili temporal ve frekans bilgisinin daha detaylı olarak analiz edildiği bu bölgenin lezyonlarında, özellikle ses lokalizasyonu ve lateralizasyonu ile ilgili problemler görülmektedir (Pickles, James, 2012).

İşitsel Korteks: İşitsel korteks, bilateral olarak sağ ve sol temporal lobun superior temporal gyrus kısmında bulunan, lateral sulkus ve transvers temporal gyrusa (Heschls gyrus) kadar uzanan işitmeyle ilgili temel ve en üst düzey işlemlerin gerçekleştiği bölgedir. Brodmann'ın 41- 42. alanlarını kapsayan ve tonotopik olarak organize olmuş olan işitsel korteks, talamustaki ipsilateral MGB aracılığıyla kontralateral kulaktan direkt girdi alır ve pitch (ses perdesi) loudness (sesin gürlüğü) gibi müziğin temel elementlerinin tanınmasında etkin rol oynar. Ayrıca, duyulan seslerin analizi ve işitsel uyarının özelliğine göre onlara yön verilmesi konusunda görevlidir. Konuşma özelliklerinin tanınmasında, serebral korteksteeki nöronlar ipsilateral ve kontralateral temporal ve spektral bilgiyi kullanırlar. Primer işitsel korteksin etrafında yer alan auditory assosiasyon korteks ise, ses paternlerinin anlamları ve daha önceden öğrenilen belirli bir ses paterni ile ilişkilendirilmesi açısından önemlidir (Pastor et al, 2008).

Özetle, işitme sistemi içerisinde, temporal ve tonotopik olarak hazırlanan işitsel bilgi hızla üst merkezlere iletilir ve oldukça karmaşık bir yapıya sahip olan santral işitme sistemini aracılığıyla analiz edilir, tanımlanır, yorumlanır ve gelen uyarının özelliğine göre yön verilir (Uppenkamp et al, 2006).

2.3.1. İşitme Kayıplarının Derecelendirilmesi

İşitme kayıplarının derecelendirilmesi, saf ses ortalamasına (SSO) göre yapılmaktadır. Saf ses ortalaması odyogram üzerindeki 500, 1000 ve 2000 Hz'deki işitme eşiklerinin ortalaması alınarak hesaplanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2009 yılında aldığı kararlar SSO için 500,1000, 2000 ve 4000 Hz' deki işitme eşiklerinin ortalamasının alınmasını önermektedir (WHO, 2009).

Normal işitme (-10 +15 dB): Normal işitme: Çok hafif dereceli işitme kaybı: (16-25 dB): Çocuk ve yetişkinler bazı zorluklarla karşılaşabilmektedirler.

Hafif dereceli işitme kaybı (26-40 dB): Konuşmayı anlamada bazı güçlükler görülmektedir.

Orta dereceli işitme kaybı (41-55 dB): Karşılıklı konuşmada sorun yaşanmaktadır. İşitme cihazı kullanılmalıdır.

Orta-İleri dereceli işitme kaybı (56-70 dB): Yüksek sesle konuşulanlar anlaşılmaktadır. İşitme cihazından fayda sağlanılmaktadır.

İleri dereceli işitme kaybı (71-90 dB): Konuşulanların anlaşılması için çok yüksek ses ya da işitme cihazı ile amplifikasyon gereklidir. Bilateral ileri dereceli işitme kayıplı çocuklarda dil gelişiminde sorunlar yaşanır.

Çok ileri dereceli işitme kaybı (91 dB ve üzeri): Konuşulanları anlamak için sesin işitme cihazı ile amplifikasyonu da iletişim için yeterli olmamaktadır. Her iki kulakta uygun işitme cihazını kullansalar bile bilateral çok ileri derecede işitme kaybı olan çocukların konuşmayı anlamaları zordur. Koklear implantasyonun uygulandığı gruptur (Şerbetçioğlu, Çelik, 2002).

2.3.2. İşitsel Beyinsapı Cevapları (Auditory Brainstem Response-ABR)

İşitsel beyinsapı cevapları işitmenin değerlendirmesinde en sık kullanılan objektif yöntemlerden birisidir. İşitsel uyarılmış potansiyeller, işitsel yolların fiziksel fonksiyonunu non-invaziv şekilde değerlendiren bir ölçüm tekniğidir. ABR'de işitsel

uyaranın verilmesinden sonra, baş bölgesine yerleştirilen elektrotlar vasıtasıyla işitme siniri, beyinsapı ve korteks düzeyinde oluşan elektriksel aktivite uzak saha potansiyel olarak kaydedilir (Elberling, Callø, Don, 2010; Hall, 2007; Musiek, Borenstein, Hall, 2007). ABR' de işitsel yolların farklı bölgelerinden elde edilen nöral aktivasyonu yansıtan dalga formları elde edilmektedir. ABR, işitme siniri ve beyinsapındaki elektriksel akımın senkronize aktivitesini kaydeden elektrofizyolojik bir test yöntemidir (Atcherson, Stoodly, 2012; Cankuvvet, 2003; Çoymak, 2008; Stach, 1998). Verilen akustik uyaranı takiben ilk 10 ms içinde ortaya çıkan cevaplar işitsel beyinsapı cevabı olarak adlandırılır (Arnold, 2000; Hall, Mueller, 1997). İlk kez Sohmer ve Feinmesser tarafından 1967 yılında kaydedilmesine rağmen, 1970'li yılların başlarında Jewett ve Wilinson tarafından tanımlanmıştır (Hall, 2006). İşitsel beyinsapı cevabı, beş temel dalgadan oluşmaktadır.

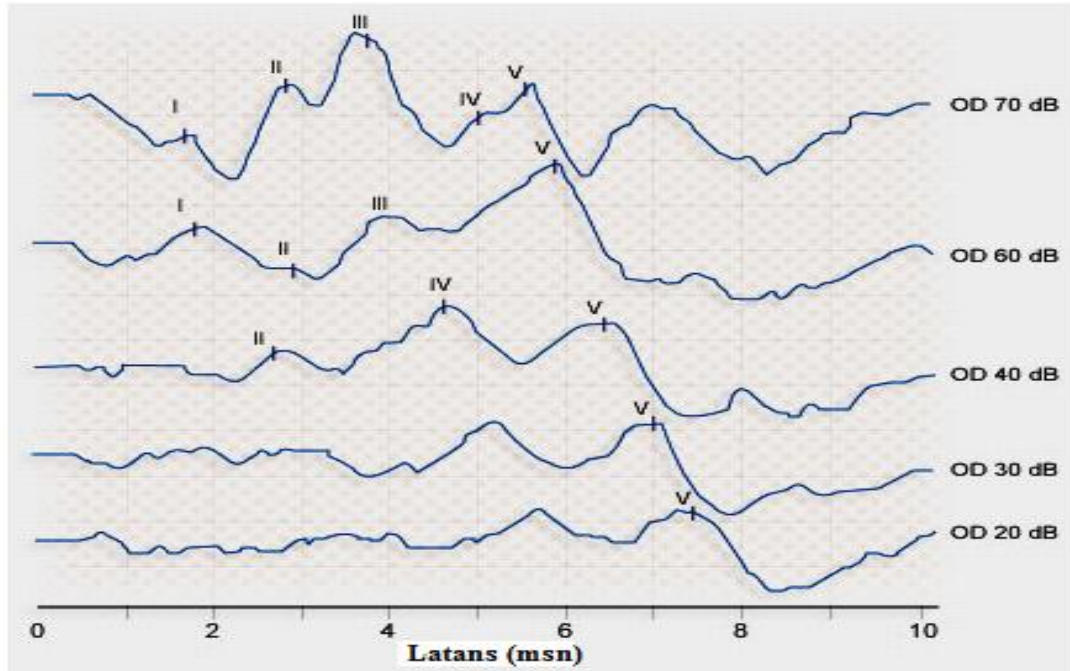
I. dalga işitme sinirinin distal kısmından,

II. dalga işitme sinirin proksimal kısmından,

III. dalga koklear çekirdek ve koklear çekirdeğe giren sinir liflerinden,

IV. dalga süperior oliveri kompleksten,

V. dalga inferior kollikulus'tan kaynak almaktadır (Arnold, 2000; Atcherson, Stoodly, 2012; Hall, 2006; Hall, 2007; Tooba, Saeedeh, Ali, 2014).



Şekil 6. ABR dalgalarının morfolojisi ve latanslarının gösterilişi

ABR değerlendirmesinde yüksek amplitüdü olan V. dalga önem taşımaktadır ve kendinden hemen sonra gelen vadisi ile kolayca tanınır. V.dalganın elde edildiği en düşük şiddet seviyesi eşik olarak tanımlanır (Hall, 2007, Allison, Margot, 2015).

ABR; objektif bir teknik olmasına rağmen, tekniğin uygulanmasında ölçümleri etkileyen çeşitli faktörler ortaya çıkabilir. Testin içeriğinin yorumlanması açısından önem taşıyan bu faktörler; hasta, kullanılan uyarıcı ve test parametreleri ile ilgili olan ve testi yapan kişiye bağlı olan faktörler olarak sınıflandırılabilir. ABR kaydı sırasında elektrotların konumları, kaydedilen cevabın kalitesini etkiler. Elektrot yerleşim noktaları Uluslararası 10-20 elektrot standartlarına göre yapılmaktadır (Hall, 2006; Hall, 2007;Tooba, Saeedeh, Ali, 2014).

Uyarılmış potansiyellerin kaydı sırasında kullanılan elektrot sayıları ve yerleşim yerleri değişkenlik göstermekle birlikte daha çok üçlü veya dördü elektrot düzenlemesi tercih edilmektedir. Üçlü kayıta; noninvert elektrot vertekse (Cz), invert elektrot mastoid ya da kulak memesine, toprak elektrot ise alın bölgesine yerleştirilir. Dördü kayıta ise, her iki mastoid ya da kulak memesi kullanılır ve hem ipsi hem de

kontralateral kayıt yapılır. İpsi ve kontra kayıt yapılması eşik seviyesine kadar inildiğinde V. dalganın daha rahat tanımlanmasında yardımcı olur (Hall, 2007).

ABR kaydı sırasında supraaural (TDH-39 model) ya da insert (ER-3A kanal içi) kulaklık tercih edilmektedir. Hall (1992) ER-3A kanal içi kulaklığın uyaran artifaktının azalttığını ve böylece erken ABR dalgalarını bozma ihtimalini ortadan kaldırdığını belirtmektedir. TDH39/49/50 kulaklıklar direkt olarak kafatası kemikleriyle temas halinde olduğu için kulaklararası etkileşime sebep olur. Bu durum özellikle yenidoğanlarda dış kulak yolunu kollabe yapabilir ve yanlış ölçümlere yol açabilir (Hall, 2007).

ABR ölçümlerinde ER-3A kanal içi kulaklık kullanımının hasta ve klinisyen açısından daha konforlu olduğu savunulmaktadır (Arnold, 2000; Swanepoel, Schmulian, Hugo, 2004).

ABR testinde uyarıcı tipi olarak klik, tone burst veya tone pip uyaranlar, geniş bantlı uyaranlar ve dar bantlı uyaranlar kullanılmaktadır. ABR kayıtlarında en yaygın olarak kullanılan uyaran tipi ani başlangıçlı klik uyaranlardır. Klik uyaranlar geniş frekans bandına (100-6000 Hz) sahip olmasına rağmen, kokleanın 1-4 kHz bölgesini uyardığı ileri sürülmektedir (Atcherson, Stoodly, 2012). Elde edilen cevaplar ise genellikle 2 ve 4 kHz frekans bandına aittir (Atcherson, Stoodly, 2012; Cankuvvet, 2003; Hall, 1997). Bu nedenle, klik uyaranlar frekansa ait bilgi vermediği için işitme kaybı tipi ve derecesinin tespiti hakkında sınırlı bilgi sağlar (Hall, 2007; Atcherson, Stoodly, 2012; Cankuvvet, 2003; Gorga, Johnson, Kaminski, 2006). Frekansa özgü bilgi elde etmek için ve işitme eşiği tahmininde ise, tonal uyaranlar tercih edilmektedir. Tonal uyaranlar belli bir frekanstaki bölgeyi test etmeye yönelik kullanılan uyaran tipidir (Kaminski, 2006; Sayar, 2007; Stach, 1998).

Bu tip uyaranlar tone burst, tone pip veya chirp olarak adlandırılır. Yapılan araştırmalarda; tanısal değerlendirmede ve odyogram konfigürasyonunu ortaya çıkarmada klik uyaranının tek başına yeterli olmadığı, tonal uyaranlı ABR kullanımının önemi vurgulanmaktadır. Tonal ABR ile bulunan eşiklerde işitme kaybının tipi hakkında bilgi sahibi olunamamaktadır. Latans ve amplitüd değerlerinden ziyade V. dalga eşiği önem taşımaktadır. Bu nedenle her frekansta

düzeltilme faktörleri kullanılmaktadır (Ahn, Lee, Kim, 2007; Dimitrijevic, John, Van Roon, 2002; Luts, Wouters, 2005).

Stapells ve ark. (1995)'nin yaptıkları çalışmada, normal işiten ve sensorinöral işitme kayıplı infant ve çocuklarda 500, 2000 ve 4000 Hz' de elde edilen tone burst ABR eşiklerini saf ses işitme eşikleri ile karşılaştırmışlardır. ABR eşikleri ile saf ses işitme eşikleri arasında yakın bir ilişki saptamışlardır (Stapells, Gravel, Martin, 1995).

ABR kaydı sırasında kullanılan impedanslar ve impedanslar arası kayıtların birbiri ile uyumu önemlidir. Kayıtlar sırasında elektrot impedansları 5 kOhm'dan düşük olmalıdır. Elektrotlar arası imdansın yüksek olması elde edilen dalganın kalitesini bozmakta ya da alınmasını engellemektedir. Bu yüzden elektrotları yerleştirme sırasında cildin iyi temizlenmesi ve uygun miktar ve kalitede iletken pasta kullanılması gerekir (Hall, 2007;Stach, 1998).

ABR yorumlanmasında;

- Dalgaların latansları,
- Dalgalar arası latans farklılıkları (interpeak intervaller),
- Dalga amplitüdüleri,
- V/I dalga amplitüd oranı,
- Kulaklar arası latans farkı,
- Kulaklararası şiddet farkı,
- Latans şiddet eğrisi ve
- Dalga morfolojisi önem taşımaktadır.

ABR testinde elde edilen eşikler, latans ve amplitüdülerin değerlendirilmesi klinisyenin deneyimine ve tecrübesine bağlıdır. ABR testi sırasında hastanın el, kol, yüz, vücut hareketleri ve yutkunması artefakt oluşturmakta ve ABR kaydını bozabilmektedir. Bu nedenle ABR mümkünse doğal uyku ya da anestezi altında uygulanmalıdır. Aynı zamanda yaş, cinsiyet ve matürasyonun ABR üzerinde etkisi

olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (Atcherson, Stoodly, 2012; Hall, 2007; Jerger, Johnson, 1988).

Özellikle;

- Test ortamı,
- Elektrotların yerleşimleri,
- Düşük impedans,
- Kullanılan kulaklık tipi,
- Uyaran tipi,
- Uyaran süresi,
- Uyaran şiddeti,
- Uyaranın sayısı,
- Uyaran polaritesi,
- Ortalama kayıt süresi ABR kayıtlarını etkileyen faktörlerdendir (Hall, 2007; Jerger, Johnson, 1988; Jerger, Johnson, 1988; Musiek, Borenstein, Hall, 1994).

ABR; davranım testlerine koopere olamayan küçük çocuklarda, mental retardasyonu olan bireylerde, fonksiyonel işitme kayıplarında, yenidoğan işitme taramasında, işitme eşiği tahmini, intraoperatif izleme, işitme kaybı tipi vederecesinin belirlenmesinde, beyinsapı lezyonlarının tespitinde, koklear ve retrokoklear patolojilerin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (Hall, 2006; Hall, 2007; Samuele, Christopher, Arthut, 2014).

2.3.3. Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyellerini Etkileyen Faktörler

2.3.3.1. Kişisel Faktörler

ABR kayıtlarını etkileyen kişisel faktörler bireyin yaşı, vücut ısısı, cinsiyeti ve subjektif test yanıtları varsa sonuçlarının ne olduğu gibi konuları içerir.

Yaş: Yaşı ABR kayıtlaması açısından çok önemlidir. Çünkü ABR dalgalarının latans ve amplitüd değerleri yaşa bağlı olarak değişim göstermektedir. Bebeklerde yaşla birlikte ABR yanıtlarının latansları kısalmaya başlayırken amplitüdüleri belirgin hale gelir (Ballay, Tonini, Waninger, 2005; Aravindakshan, Jyotishka, Julie, 2014). Hecox ve ark. (1982)'de bebeklerdeki latans kısalmanın 18 aydan sonra yetişkinlerinkine eşdeğer hale geldiğini ve sabitlendiğini belirtilmektedir (Beck, Spedial, Petrak, 2007).

Vücut Isısı: Bireyin vücut ısısının değişkenliği veya normal değerden yüksek ya da düşük olması BİUP yanıtlarının latans ve amplitüdüleri üzerine belirgin etkilere sahiptir. Düşük vücut sıcaklığı, latans gecikmesine ve amplitüdün düşmesine neden olur (Ballay, Tonini, Waninger, 2005). Picton ve ark. yüksek vücut ısısının ABR latanslarında kısaltmaya neden olduğunu belirtmiştir (Belgin, Genç, 2004). Rosenblum ve ark. 14 C° nin altında V. dalga latanslarının elde edilemediğini belirtmiştir (Burkard, Don, 2007).

Cinsiyet: Cinsiyetin ABR yanıtlarına etkisi uzun zamandır süregelen bir araştırma konusudur. Bu zamana kadar elde edilen verilerden alınan bilgiler doğrultusunda, kadınlarda elde edilen dalgaları erkeklere göre daha kısa latanslı olup ve daha yüksek amplitüd değerleri göstermektedir (Ballay, Tonini, Waninger, 2005; Aravindakshan, Jyotishka, Julie, 2014).

İşitme kaybının tipi ve derecesi: Subjektif test yanıtlarının varlığı işitme kaybının BİUP üzerine etkilerinin önceden değerlendirilebilmesi için büyük önem taşır. Bu bilgi daha çok yetişkinlerde ponto-serebellar köşe patolojilerinin araştırılması amacı ile kullanılan BİUP testinde işe yarar. Çünkü bebeklerde veya çocuklarda elde edilen subjektif test yanıtlarının güvenilirliği kooperasyon sorunu nedeniyle değişkendir (Cankuvvet, 2003; Valdete, Alessandra, 2014).

Dikkat, Uyku ve Kas aktivitesi: Dikkat ve uyku ABR yanıtları üzerine etkiye sahip olmasa bile yanıtların düzgün bir şekilde elde edilmesi için uyku büyük avantaj sağlar. Uykunun veya tam kooperasyonun sağlanamadığı durumlarda BİUP yanıtları kas aktivitesinin gölgesinde kalır. Hatta yanıt olarak değerlendirilmesi hatasına bile düşülebilir. Bu gibi durumlarda ABR testinin uykuda yapılması gereklidir (Beck, Spedial, Petrak, 2007).

Uyaran Faktörleri: Bu parametreler işitsel uyaran üzerinde yapılabilecek değişiklikler ile sınırlıdır. Uyaran parametrelerine kullanılacak uyarının tipi, uyaran sıklığı, şiddeti ve polaritesidir. Bu parametreler özellikleri ile birlikte aşağıda özetlenmiştir.

Uyaran tipi: BİUP uygulamalarında kullanılan uyaran tipleri anlık kısa uyarılardır. Çok kısa süreli enerji spektrumu geniş olan bu tip uyaran olan klik aynı anda birçok sinir fibrilini senkronize bir şekilde uyarabilir. Kullanılan uyarılar tipine göre çok farklılık gösterse de, klinik uygulamalarda en çok tercih edilen uyaran tipi Klik ve Ton-burst uyarandır.

1. Klik Uyaran: Klik uyarının etkin frekans dağılımı 100-6000 Hz arasındadır. Bu kadar geniş koklear bölgenin uyarılmasına yol açan klik uyaran için klinik uygulamada kokleanın geneli hakkında işitsel olarak bilgi verdiği görüşü yaygındır. Ancak insan kulak kanalının yapısı göz önüne alındığında, normal işitenlerde ve düz odyogram konfigürasyonlarında klik uyaran eşikleri özellikle 2 ile 4 kHz frekans aralığı davranışsal eşikleri ile yüksek korelasyon gösterir (Ahn, Lee, Kim, 2007; Melissa, Neal, Scott, 2014; Muş, Özdamar, 1995). Fakat klik uyaran ile frekansa özgü bir değerlendirme mümkün değildir.

2. Tone Burst Uyaran: Tone Burst uyaran klik uyarının aksine frekansa özgü yanıtların ortaya çıkmasını sağlayan bir yapıya sahiptir. 500-8000 Hz aralığındaki oktav frekanslarda yanıtlar alınabilir. Ton-burst uyarının oluşumunda elektronik bir düzenleme yardımı ile çıkış-plato-iniş olmak üzere üç fazlı bir yapı yaratılmıştır (Ahn, Lee, Kim, 2007). Klik uyarandan biraz daha uzun süreli, tonal uyarandan ise biraz daha kısa sürelidir.

Gorga ve ark. (2006)'nın yaptığı araştırmada, yüksek frekans işitme kayıpları göz önüne alınarak ton ve klik uyaran değerlendirmesinin birlikte yapılması gösterdiğini belirtilmiştir.

Uyaran Sıklığı: Eşik amaçlı ABR testinde, uyaran sıklığı seçilirken öncelikli olarak V. dalga amplitüdünün belirgin olarak ortaya çıkmasını sağlayacak uyaran sıklığının tercih edilmesi gerekir. Jiang ve ark. 2009'da yaşa ve uyaran sıklığına bağlı

yaptığı araştırmada uyaran sıklığının yüksek tutulmasının her yaş aralığında ABR latanslarında uzamaya, amplitüdlere düşüşe neden olduğunu belirtmiştir (Cohen, Rickards, Clark, 1991). Bu etki bebeklerde yetişkinlere göre daha belirgin gözlenmektedir. Yang ve ark. 1993'te bazı bireylerde uyaran sıklığı 30/s.'nin üzerine çıkartıldığında amplitüdlere düşüş, latanslarda da uzama gözlenebildiğinden bahsetmiştir (Çoymak, 2008; Wenxin, Xiuyong, Ruxiang, 2014).

Katz ve Hall kendi yorumladıkları bölümlerinde bebeklerde test zamanını minimize etmenin ABR testinin en kritik amaçlarından birisi olduğundan bahsetmiştir. Bu nedenle eşik değerlerinde amplitüdlere belirlenmesini önleyecek denli yüksek uyaran sıklığı kullanılmadan test süresini kısaltmaya yönelik parametre değişiklikleri yapılmalıdır (Ahn, Lee, Kim, 2007; Cankuvvet, 2003).

Uyaran Şiddeti: Uyaranın şiddetine yönelik bilinen en önemli bilgi, şiddet latans fonksiyonu tanımıdır. Bu tanım şiddetin artırılması ile latans değerlerinin kısılacacağını anlatır. BİUP testinde kullanılan şiddet birimi normalize işitme seviyesidir (nHL). Bu birim normal işiten genç yetişkin en az 10 bireyin psikoakustik eşiklerinin ortalaması alınarak ara yüz programından ayarlanır (Cankuvvet, 2003). Bununla bağlantılı olarak, 0 dB nHL, normal işiten genç yetişkin bireylerin davranışsal işitme eşik ortalamasıdır.

Uyaran Polaritesi: Uyaran polaritesi uyaranın hoparlör diyaframında oluşturduğu ilk hareket olarak tanımlanır. Üç farklı uyaran polaritesi vardır. Bunlar rarefaction, condensation ve alternedir. Rarefaction polarite fizyolojik olarak kulak zarının ve stapes tabanının dışa doğru hareketine neden olur. Böylece skala vestibulide yukarı doğru bir hareket oluşur ve afferent nöronların daha çok uyarılması sonucu depolarizasyon meydana gelir. Condensation polarite rarefaction polaritenin tam tersi bir etkiye neden olur. condensation polaritede kulak zarı ve stapes tabanı kokleaya doğru hareket eder ve skala timpaninin aşağı doğru hareketi ile hiperpolarizasyon oluşur. Alterned polarite bu iki polaritenin ard arda sunulması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Fowler ve ark. tanısal amaçlı kullanımlarda uyaran polaritesinin belirgin bir etkisinin gözlenmediğini belirtmişlerdir (Dimitrijevic, John, Van Roon, 2002; Wenxin, Xiuyong, Ruxiang, 2014).

Bununla birlikte, refraction ve condensation polaritenin koklear mikrofonicleri yansıtmasından dolayı işitsel sinirin senkronizasyon bozukluklarında alterne polarite ile birlikte kullanılması önem taşımaktadır.

Transduser Seçimi: Bireye sunulacak uyarının işitme organına hangi araçla verileceği testin hangi amaçla kullanıldığına göre değişir. Hava yolu ve kemik yolu ölçümlerinde çeşitli transduser seçenekleri mevcuttur. Hava yolunda insert veya supra/sirkumaural transduser seçenekleri bulunurken, kemik yolunda mekanik enerjiyi mastoid kemik üzerinden iç kulağa aktaran kemik vibratörler standart uygulamadır. Hava ve kemik transduserleri uyaran özünde aynı olsa da teknik ve fizyolojik özelliklerinden dolayı uyarı hastaya sunarken farklılıklar gösterir (Elberling, Callø, Don, 2010; Johan, Tommy, Eva, 2014).

Hava yolundan insert kulaklıkla veya supra/sirkumaural kulaklıkla (TDH-39, TDH-49) sunulan uyaran dış kulak, orta kulak ve iç kulak yapılarının fizyolojik özelliklerine göre ilerler. Kemik yolundan sunulan uyaran ise kemik vibratör (B-70, B-71) yardımı ile temporal kemiği titreştirerek direkt iç kulak sıvılarına ulaşır. Kemik ve hava yolu iletimin farklı fizyolojisinden dolayı kullanılan transduser sonucu elde edilen BİUP yanıtları birbirinden farklılıklar gösterir.

2.3.3.2. Kayıtlama Parametreleri:

Kayıtlama penceresi: Kayıtlama penceresi yapılan ABR testine göre dalgaların rahatça görülebileceği ve dalga latanslarını saptamasının yapılabileceği bölgeleri ifade etmektedir. Klinik uygulamalarda genellikle kayıtlama penceresi 15 ms olarak alınmaktadır. Bu süre tonal ABR’de bir miktar artırılmalıdır (Ballay, Tonini, Waninger, 2005).

Averajlama: ABR testi sırasında işitsel sinyal dışında oluşan ve yanıtla karışabilen gürültü kaynaklı voltajın yanıtta ayrıştırılması için uygulanan yöntemdir (Ahn, Lee, Kim, 2007).

Kayıtlama filtre bandı: ABR kaydı alınırken bazı potansiyellerin devre dışı bırakılarak sadece işitmeye ait bilgilerin alınması gerekmektedir. Örneğin, elektroenseglofafi (EEG) 0.05-30 Hz aralığında, nöromuskuler (kas aktivitesi) aktivite 100-500 Hz aralığında aktivite göstermektedir. Dolayısıyla ABR kayıtlarında en ideal filtre aralığı30-3000 Hz bölgesidir. (Elberling, Don, 2008). Bu nedenle yüksek ve alçak geçirgenli filtreler kullanılarak ABR'ler dışında kayıtlamaya karışabilecek potansiyeller dışlanmaktadır (Ballay, Tonini, Waninger, 2005; Johan, Tommy, Eva, 2014).

Artefakt Baskılama: Analize katılmaması gereken ve işitsel potansiyellerin bir parçası olmayan elektriksel aktivite olarak bilinir. Artefakt, elektromanyetik, kulaklık, elektrikli cihazlar ya da kas aktivitesi olabilir. Artefaktı ortadan kaldırmanın ilk ve en güvenilir yolu artefaktı kaynağında bulup sonlandırmaktır. Filtre ayarları, elektrod dirençleri, averajlama sayısını artırma gibi yöntemlerde kullanılabilir. Bunarlada çözülemezse artefact önleyici devreler kullanılabilir (Ballay, Tonini, Waninger, 2005; Johan, Tommy, Eva, 2014).

3. MATERYAL METOT

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 42 sayılı kararıyla etik onay alınmıştır. Çalışmaya katılan bireylere “Gönüllü Olur Formu” imzalatılmıştır.

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmaya vitamin B12 eksikliği olan 30 kişi (16 kadın, 14 erkek), herhangi bir işitme problemi olmayan vitamin B12 düzeyi normal 30 kişi (17 kadın, 13 erkek) katılmıştır. Vitamin B12 eksikliği olan katılımcıların yaşları 18-39 arasında değişmekte olup, ortalama $28\pm 5,6$ iken kontrol grubunun ise yaşları 18-42 arasında değişmekte olup ortalama $30\pm 6,2$ 'dir. Vitamin B12 eksikliği olan ve normal işitmeye sahip katılımcıların klik uyaran ile I, III ve V. dalga latansları ile I-III, I-V ve III-V dalgalar arası latansları ve amplitüdüleri değerlendirilmiştir.

Bu çalışmaya, iletim, mikst ve sensörinöral tip işitme kaybı olmayan, metabolik, sistemik ve nörolojik bir hastalığı olmayan ve vitamin B 12 düzeyi 220 pg/ml'den düşük olanlar dahil edilmiştir. Vitamin B 12 eksikliği tanılanmasında cobas® C 501 cihazı kullanılmıştır.

Hastalara Kulak Burun Boğaz Muayenesinden sonra saf ses odyometrisi (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 ABR (Interacoustics Eclipse EP25 Assens, Denmark) testi yapılmıştır. ABR testinde Etymotic Research (ER-3A) insert kulaklıklar kullanılmıştır. Hastalar yatar pozisyonda negatif elektrotlar (invert) sağ ve sol mastoide (M1 ve M2), pozitif (non-invert) elektrot (alına), toprak (ground) elektrot ise iki kaş arasına (Fpz) yerleştirilmiştir. ABR parametreleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 4. ABR parametreleri

Analiz zamanı: 20 msn
Uyaran şiddet seviyesi: 70 dBnHL
Filtreleme: 33-1500 Hz
Kanal Sayısı: 2
Averajlama: 2000 sweep
Uyaran tekrar sayısı (rate): 21.1 pps
Elektrod montajı: Non-invert elektrot (+) alına (Fz), ground (toprak) elektrot iki kaş arasına (Fpz), invert (referans) elektrotlar sol mastoide (M1), sağ mastoide (M2) yerleştirilmiştir.

ABR testinde klik uyaran ile 70 dBnHL şiddet seviyesinde çift trase ile I, III ve V. dalga latansları, dalgalar arası latans değerleri ve amplitüdlerine bakılmıştır.

3.2. ODYOLOJİK DEĞERLENDİRMELER

3.2.1. 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.

3.2.2. Saf Ses Odyometri

Saf ses odyometri testi için “Industrial Acoustics Company (IAC)” çift cidarlı sessiz kabinler kullanılmıştır. B12 vitamin eksikliği olanların 125-8000 Hz arasında işitme eşikleri tespit edilmiştir.

3.3. 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) yanısıra 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

Bu çalışma vitamin B 12 eksikliği olan grup ile herhangi bir işitme problemi olmayan vitamin B12 düzeyleri normal olan kontrol grubundan oluşmaktadır. Vitamin B 12 eksikliği olan grubun yaş aralığı 18-39, kontrol grubunun yaş aralığı ise 18-42 arasındadır. Vitamin B 12 eksikliği olan grup ile kontrol grubunun yaş dağılımları Tablo 1’de gösterilmiştir. Vitamin B 12 eksikliği olan grup ile kontrol grubunun yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildir ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Vitamin B 12 eksikliği grubu ile kontrol grubunun yaş dağılımları.

	Kontrol Grubu	Vitamin B 12 Eksikliği Olan Grubu	P değeri
	Ortalama	Ortalama	
Yaş	30±6,2	28±5,6	0,97

Yapılan klik ABR testinde 70 dBnHL şiddet seviyesinde I, III ve V. dalga latansları ile I-III, III- V ve I-V dalgalar arası latans değerlerine bakılmıştır. Vitamin B 12 eksikliği olan grup ile kontrol grubunun dalga latansları ile dalgalar arası latans değerleri Tablo 2’ de gösterilmiştir.

Tablo 6. Kontrol grubu ve vitamin B 12 eksikliği olan grubun sağ kulak dalga latansları ile dalgalar arası latans ortalamalarının karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu Ortalama Dalga Latansları (msn)	Vitamin B 12 Eksikliği Olan Grubun Ortalama Dalga Latansları (msn)	P Değeri
I.dalga ortalama latansı	1,72±0,25	1,61±0,23	,540
III.dalga ortalama latansı	3,80±0,29	3,51±0,24	.320
V.dalga ortalama latansı	5,67±0,19	5,40±0,26	,230
I-III dalgalar arası latans	2,07±0,28	1,90±0,17	,861
III-V dalgalar arası latans	1,87±0,17	1,89±0,20	,420
I-V dalgalar arası latans	3,95±0,24	3,79±0,27	,502

Vitamin B 12 eksikliği olan grup ile kontrol grubunun sağ kulak dalga latansları ile dalgalar arası latans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildir ($p>0.05$) (Tablo 6).

Vitamin B 12 eksikliği olan grup ile kontrol grubunun sol kulak dalga latansları ile dalgalar arası latans değerleri Tablo 7' de gösterilmiştir.

Tablo 7. Kontrol grubu ve vitamin B 12 eksikliği olan grubun sol kulak dalga latansları ile dalgalar arası latans ortalamalarının karşılaştırılması

	Kontrol Grubu Ortalama Dalga Latansları (msn)	Vitamin B 12 Eksikliği Olan Grubun Ortalama Dalga Latansları (msn)	P Değeri
I.dalga ortalama latansı	1,61±0,17	1,59±0,22	,254
III.dalga ortalama latansı	3,69±0,25	3,50±0,23	,329
V.dalga ortalama latansı	5,53±0,22	5,38±0,27	,420
I-III dalgalar arası latans	2,08±0,15	1,91±0,25	,488
III-V dalgalar arası latans	1,84±0,25	1,88±0,26	,363
I-V dalgalar arası latans	3,73±0,27	3,79±0,29	,247

Vitamin B 12 eksikliği olan grup ile kontrol grubunun sol kulak dalga latansları ile dalgalar arası latans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildir ($p>0.05$) (Tablo 7).

Vitamin B 12 eksikliği olan grubun sağ ve sol kulak ortalama dalga latansları ile dalgalar arası latans değerleri Tablo 8' te gösterilmiştir.

Tablo 8. Vitamin B 12 eksikliği olan grubun sağ ve sol kulak dalga latansları ile dalgalar arası latans ortalamalarının karşılaştırılması

	Vitamin B 12 eksikliği olan grubun sağ kulak dalga latans ve dalgalar arası latans ortalamaları (msn)	Vitamin B 12 eksikliği olan grubun sol kulak dalga latans ve dalgalar arası latans ortalamaları (msn)	P Değeri
I.dalga ortalama latansı	1,61±0,23	1,59±0,22	,410
III. dalga ortalama latansı	3,51±0,24	3,50±0,23	,430
V.dalga ortalama latansı	5,40±0,26	5,38±0,27	,340
I-III dalgalar arası latans	1,90±0,17	1,91±0,25	,373
III-V dalgalar arası latans	1,89±0,20	1,88±0,26	,760
I-V dalgalar arası latans	3,79±0,27	3,79±0,29	,221

Vitamin B 12 eksikliği olan grubun sağ ve sol kulaklarından elde edilen I, III ve V. dalga latansları ile I-III, III-V ve I-V dalgalar arası latans değerlerinin karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Kontrol grubunun sağ ve sol kulak ortalama dalga latansları ile dalgalar arası latans değerleri Tablo 9' te gösterilmiştir.

Tablo 9. Kontrol grubunun sağ ve sol kulak dalga latansları ile dalgalar arası latans ortalamalarının karşılaştırılması

	Kontrol grubunun sağ kulak dalga latans ve dalgalar arası latans ortalamaları (msn)	Kontrol grubunun sol kulak dalga latans ve dalgalar arası latans ortalamaları (msn)	p Değeri
I.dalga ortalama latansı	1,72±0,25	1,61±0,17	,410
III.dalga ortalama latansı	3,80±0,29	3,69±0,25	,430
V.dalga ortalama latansı	5,67±0,19	5,53±0,22	,340
I-III dalgalar arası latans	2,07±0,28	2,08±0,15	,373
III-V dalgalar arası latans	1,87±0,17	1,84±0,25	,760
I-V dalgalar arası latans	3,95±0,24	3,73±0,27	,221

Kontrol grubunun sağ ve sol kulaklarından elde edilen I, III ve V. dalga latansları ile I-III, III-V ve I-V dalgalar arası latans değerlerinin karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Ayrıca kadın ve erkek bireyler arasında da dalga latansları ve dalgalar arası latans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildir ($p>0.05$). Amplitüd değerlendirmesinde ise kontrol grubunda amplitüd değerleri $0,216 \mu V$ ve $1,23 \mu V$ arasında, vitamin B 12 eksikliğinde ise $0,228 \mu V$ ve $1,026 \mu V$ arasında elde edilmiştir. Amplitüd değerleri çok geniş bir aralıkta ölçülmüştür. Amplitüdüdeğerleri arasında yapılan değerlendirmede ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildir ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Vitamin B12 hayvansal kaynaklı besinlerde bulunan, DNA sentezi ile ilgili metabolik reaksiyonların önemli bir kofaktördür (Rasmussen, Scanlon, 2001). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde B12 vitamini eksikliği çocuklarda çok ciddi bir sağlık problemidir ve insidansı yaklaşık olarak %40 olarak belirlenmiştir (McLean, Neumann, 2007; Demir, Peker, 2013).

B12 vitamin eksikliğinde en yaygın hematolojik olay megaloblastik anemidir (Rasmussen, Scanlon, 2001). Hematolojik olaya ek olarak B 12 vitamini sinir sistemi fonksiyonunda etkili olan önemli bir vitamindir (Shane, 2008). Nörolojik olaylar hematolojik anormalliklerden bağımsız olarak da gelişebilir (Rasmussen, Scanlon, 2001).

Kobalamin eksikliği myelopati yapabilir. Nöropati ile ilişkili ya da bağımsız olarak, sinirlilik, halsizlik, düşük tansiyon, dikkat eksikliği, derin tendon refleksi kaybı, hareket bozukluğu, paralizisi, nöbetler, ilgisizlik, gelişim bozukluğu, mental bozukluk, çocuklar ve bebeklerde komaya sebep olabilir (Rasmussen, Scanlon, 2001; Dror, Allen, 2008; Pepper, 2011).

Vitamin B12 eksikliği hücrel metabolizmayı, sinir ve kas fonksiyonlarını etkileyerek koklear patolojiye neden olabilmektedir (Savage, Lindenbaum, 1995). B12 vitaminin eksikliği koklear sinirin miyelinasyonuna zarar verebilir ve fonksiyonları etkileyebilir (Ubbink, van der Merwe, 1993).

Genç yetişkinler ve yaşlılarda B12 vitamini eksikliğine bağlı işitsel anormallikler literatürde birçok yazar tarafından bildirilmiştir (Houston, Nozza, 1999; Krumholz, Goldstein, 1981; Park, Shea-Miller, 2006; Karlı, Uğur, 2006).

Schenck 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 tam olmadığını saptamışlardır (Schenck, Bender-Götze, Koletzko, 1997).

Yetişkinlerde B12 vitamin eksikliğine bağlı olarak işitme fonksiyonlarının etkilendiği bazı çalışmalarda raporlanmıştır (Houston, Nozza, 1999; Brookes, 1985; Shemesh, Ornan, 1993; Park, Shea-Miller, 2006). Oysaki bazı araştırmalar bu ilişkiyi desteklemek için kanıt bulamamışlardır (Lasisi, Yusuf, 2010; Gopinath, Rochtchina, 2010).

Houston ve ark.'ı yaşları 60-71 arasında değişen 55 sağlıklı kadında işitme kaybı ve B12 vitamin eksikliği arasında ilişki olabileceğini göstermişlerdir. Bu sağlıklı kadınların 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz'deki işitme eşiklerinin ortalaması 20 dB'den az olanlar normal işitme (44 kadın), 20 dB'den yüksek olanlar ise işitme kayıplı (11 kadın) olarak değerlendirilmiştir. İşitme kayıplı kadınların serum vitamin B12 düzeyleri normal işitmeye sahip kadınlara göre %38 daha düşük gözlenmiştir. Vitamin B12 eksikliğinin yaşa bağlı işitme fonksiyonlarını etkileyebileceğini vurgulamışlardır (Houston, Nozza, 1999).

Shemesh ve ark.'ı askeri personelde yaptığı çalışmada; tinnitus yakınması bulunanların %47'sinde daha düşük B12 vitamin eksikliği olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca işitsel bozukluğu ve B12 vitamin eksikliği arasında ilişki bulunan hastalarda B12 replasmanı sonrasında işitmede düzelmeye olduğunu rapor etmişler (Shemesh, Ornan, 1993).

Park ve ark. (2006)'ı 93 yaşlı bireyde vitamin B12 eksikliği ve işitme kaybı arasındaki ilişkiyi incelemişler. Saf ses ortalaması 25 dB'den yüksek olanlar işitme kayıplı olarak değerlendirilmiştir. B12 vitamin eksikliğinde Metilmalonik asit (MMA) düzeylerini yüksek bulmuşlar. Bu çalışmada MMA düzeyleri yüksek çıkanların işitme kaybı normallere göre daha yüksek elde edilmiş. Fakat kısa dönem B12 vitamin takviyesi işitme eşiklerinde bir değişiklik yapmamış (Park, Shea-Miller, 2006).

Krumholz ve ark.'ı vitamin B12 eksikliği olan 20 bireyin işitsel beyin sapı cevaplarını incelemişler. Bu çalışmaya göre 20 bireyin 3 tanesinde anormal ABR (uzamış I-V interpeak latanslar) bulguları elde edilmiş. Bu 3 bireye vitamin B12

tedavisi verildikten sonra tekrarlanmış ve 2 tanesinde normal ABR bulguları elde edilmiş. Bu çalışmada kontrol grubunun olmaması ve küçük denek gruplarından dolayı vitamin B12 eksikliğinin ABR cevapları üzerine etkisi hakkında tam bir bilgi sahibi olunamamaktadır (Krumholz, Weiss, Goldstein, 1981).

B12 vitamin eksikliği ile işitme kaybı arasında pozitif bir ilişki bulan çalışmaların aksine aralarında hiçbir bağlantı olmadığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır. Lasisi ve ark. yaşa bağlı işitme kaybı olan 60 yaş üzeri bireylerde folat seviyesinde önemli bir düşüş bildirmişler. Yine bu çalışmada B12 vitamini düzeyleri ve yaşa bağlı işitme kaybı arasında bir ilişki bulunamamıştır (Lasisi, Yusuf, 2010). Benzer şekilde 50 yaş ve üzeri hastalarda yapılan bir diğer çalışmada B12 vitamin seviyesiyle işitme kaybı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (Gopinath, Rochtchina, 2010).

Sonuç olarak; bizim çalışmamızda vitamin B12 eksikliği olan grup ile kontrol grubu arasında ABR dalga latansları ve amplitüdüleri değerlendirilmiştir. Gruplar arasında dalga latansları ve dalgalar arası latans değerleri ile amplitüdüleri arasında herhangi bir fark bulunamamıştır. Bu sonuçlara göre B12 vitamin eksikliğinin işitsel beyinsapı cevaplarını etkilemediği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Vitamin B 12 eksikliğinde ABR latans ve amplitüd değerleri normal sınırlarda elde edilmiştir.

Vitamin B 12 eksikliği santral sinir sistemine zarar vermektedir. Bu çalışmada normal sonuçların elde edilmesi iç kulak ve santral işitsel yollar (işitme siniri-koklear nukleuslar-süperior oliveri kompleks-lateral lemniskus-inferior kollikulus) arasında kalan bölgenin etkilenmediği gözlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda vitamin B12 eksikliğine bağlı olarak iç kulak fonksiyonlarının ve santral işitsel yolların etkilendiğini bildiren raporlarda bulunmaktadır. Dolayısıyla vitamin B12 eksikliğinde odyolojik değerlendirme yapılırken hem otoakustik emisyonun hem de ABR'nin test bataryası içerisinde bulunması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Adkins Y, Lönnerdal B. Mechanisms of vitamin B12 absorption in breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 192-198.
2. Ahn JH, Lee H, Kim Y, et al. Comparing pure-tone audiometry and auditory steady state response for the measurement of hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007; 136, 966-971.
3. Akyıldız N. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. 1. Baskı, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara 1998.
4. Arnold SA, The Auditory Brainstem Response. İçinde: *Audiology Diagnosis*. Ed: Ross. J. Roeser, Micheal Valenta and Holly Hosford-Dunn, Thieme Medical Publishers, 2000.
5. Atcherson SR, Stody TM *Auditory Electrophysiology: A Clinical Guide*. Thieme, New York: Stuttgart. 2012.
6. Ballay C, Tonini R, Waninger T, Yoon C, Manolidis S. Steady-State Response Audiometry in a Group of Patients with Steeply Sloping Sensorineural Hearing Loss. *Laryngoscope* 2005; 115: 1243-1246.
7. Beck DL, Spedial SP, Petrak M. Auditory steady-state response (ASSR): a beginner's guide. *Hearing Review*, 2007; 34-37.
8. Belgin E, Genç AG, Temel Odyoloji. İçinde: *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*. Ed: Can Koç, Güneş Kitapevi, Ankara, 2004; s.73-87.

9. Bohne BA, Harding GW. Cochlear anatomy. Clark WW, Ohlemiller KK. (Editors). Anatomy and physiology of hearing for audiologists. Thomson Delmar, 2008: 109-123.
10. Brookes GB. Vitamin D deficiency and deafness: 1984 update. Am J Otol 1985; 6: 1027.
11. Burkard RF, Don M, Eggermont JJ. Auditory Evoked Potentials: Basic Principles and Clinical Application, 2007.
12. Cankuvvet N. Tonal İşitsel Beyinsapı Davranım Odyometrisi ile Odyogram Eşiklerinin Karşılaştırılması. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2003.
13. Cant NB, Benson CG. Parallel auditory pathways: projection patterns of the different neuronal populations in dorsal and ventral cochlear nuclei, Brain Res Bull 2003; 60: 457-74.
14. Carcagno S, Plack CJ, Portron A, Semal C, Demany L. The Auditory Enhancement Effect Is Not Reflected In The 80-Hz Auditory Steady-State Response, 2014; 5: 621-630.
15. Cohen LT, Rickards FW, Clark GM. A comparison of steady-state evoked potentials to modulated tones in awake and sleeping humans. J Acoust Soc Am, 1991; 2467-2479.
16. Crane MG, Sample C, Pathcett S. Nutritional vitamin B12 deficiency in infants. Am J Dis Child 1981; 135: 566-7.
17. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. Diabetes 2001; 50: 1714-1719.

18. Çoymak G. Normal işiten infant ve çocuklarda auditory steady state response ve tonal işitsel beyinsapı cevap odyometrisinin karşılaştırılması. Marmara üniversitesi Sağlık Bilimleri, İstanbul, 2008.
19. Davis KA. Contralateral effects and binaural interactions in dorsal cochlear nucleus. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2005; 6: 280-96.
20. 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.
21. Dimitrijevic A, John MS, Van Roon P, Purcell DW, Adamonis J, Ostroff J, Nedzelski JM, Picton TW. Estimating the audiogram using multiple auditory steady- state responses. *J Am Acad Audiol*, 2002; 13: 205-24.
22. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev* 2008; 66: 250-5.
23. Elberling C, Callø J, Don M. Evaluating auditory brainstem responses to different chirp stimuli at three levels of stimulation. *J Acoust Soc Am*, 2010; 128: 215-23.
24. Elberling C, Don M. Auditory brainstem responses to a chirp stimulus designed from derived-band latencies in normal-hearing subjects. *J Acoust Soc Am*, 2008; 124: 3022-37.
25. Elberling C, Don M. A Direct approach for the design of chirp stimuli used for the recording of auditory brainstem responses. *J Acoust Soc Am*, 2010; 128: 2955-2964.
26. Food and Nutrition Board, I.O.M. Vitamin B12. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Vitamin B12, Pantothenic Acid,

- Biotin, and Choline. Washington DC: National Academy Press, 1998: 306-356.
- 27.** 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
 - 28.** Gopinath B, Flood VM, Rochtchina E, et al. Serum homocystein and folate concentrations are associated with prevalent age-related hearing loss. *J Nutr.* 2010;140:1469-1474.
 - 29.** Gorga MP, Johnson TA, Kaminski JK, Beauchaine KL, Garner CA, Neely ST. Using a combination of click and toneburst evoked auditory brainstem response measurements to estimate pure-tone thresholds, *Ear Hear*; 2006, 27: 60–74.
 - 30.** Greminger AR, Mayer-Pröschel M. Identifying the Threshold of Iron Deficiency in the Central Nervous System of the Rat by the Auditory Brainstem Response, 2015; 7: 1-10.
 - 31.** Hall JW, *Handbook of Auditory Evoked Response*. Allyn and Bacon, 2006.
 - 32.** Hall JW, Mueller HG, *Audiologist' Desk Reference: Diagnostic Audiology Principles And Procedures (Vol 1)*. San Diego: Singular Publishing Group, 1997.
 - 33.** Hall JW. Frequency specific auditory brainstem response (ABR) and auditory steady-state response (ASSR). *New Handbook of Auditory Evoked Responses*. Boston: Pearson, 2007, 258-312.
 - 34.** Herbert V. Staging vitamin B-12 (cobalamin) status in vegetarians. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 1213-22.

35. Herbert V. Vitamin B12; plant sources, requirements, and assay. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 852-858.
36. Houston DK, Johnson MA, Nozza RJ, Gunter EW, Shea KJ, Cutler GM, et al. Age-related hearing loss, vitamin B-12, and folate in elderly women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 564-71.
37. Hughes GB. Molecular and cellular biology of the inner ear. The next frontier. *Am J Otol* 1989; 10: 28-35.
38. Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency, An update. *Haematologica* 2006; 91: 1506-1512.
39. Jerger J, Johnson K. Interactions of age, gender, and sensorineural hearing loss on ABR latency. *Ear and hearing*, 1988; 168-176.
40. Källstrand J, Lewander T, Baghdassarian E, Nielzén S. A new method for analyzing auditory brain-stem response waveforms using a moving- minimum subtraction procedure of digitized analog recordings, 2014, 10: 1011-1016
41. Karlı R, Gül A, Uğur B. Effect of vitamin B12 deficiency on otoacoustic emissions. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2013; 33: 243-7.
42. Koç A, Koçyiğit A, Soran M, Demir N, Sevinç E, Erol O, et al. 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.
43. Koç A. Çocukluk çağında vitamin B12 eksikliği. *Türkiye Klinikleri J Pediatri* 2005; 1: 16-27.
44. Krumholz A, Weiss H, Goldstein P, Harris K. Evoked responses in vitamin B12 deficiency. *Ann Neurol*, 1981; 9: 407-9.

45. Kulesza RJ, Lukose R, Stevens LV. Malformation of the human superior olive in autistic spectrum disorders, *Brain Res.* 2011; 1367: 360-71.
46. Kulesza, RJ. Cytoarchitecture of the human superior olivary complex: medial and lateral superior olive, *Hear. Res.* 2007; 225: 80-90.
47. Lasisi AO, Fehintola FA, Yusuf OB. Vitamin B12, and folate in elderly. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143:826-830.
48. Lateral lemniscus, http://en.wikipedia.org/wiki/Lateral_Lemniscus
49. Luts H, Wouters J. Comparison of MASTER and AUDERA for measurement of auditory steady-state responses. In *JAudiol*, 2005; 244-253.
50. Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE. The natural history of the inherited methylmalonic acidemias. *N Engl J Med* 1983; 308: 857-861.
51. 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.
52. Tarasenko MA, Swerdlow NR, Makeig S, Braff DL, Light GA. The auditory brain-stem response to complex sounds: a potential biomarker for guiding treatment of psychosis, 2014; 5: 142.
53. Musiek FE, Borenstein SP, Hall JW, Schwaber MK. Auditory brainstem response: Neurodiagnostic and intraoperative applications. Ed: Jack Katz, *Handbook of Clinical Audiology*. Williams & Wilkins. 2002, pp: 274
54. Musiek FE, Borenstein SP, Hall JW, Schwaber MK. Auditory brainstem response: Neurodiagnostic and intraoperative applications. Ed: Jack Katz, *Handbook of Clinical Audiology*. Williams&Wilkins, 1994.

55. Muş N, Özdamar Ö. İşitsel Beyinsapı Cevapları. GATA Yayınları, 1995, Ankara.
56. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6 th ed. Philadelphia: W&B Saunders Comp, 2003: 385- 415.
57. Nishimoto S, Tanaka H, Okamoto M, Okada K, Murase T, Yoshikawa H. Methylcobalamin promotes the differentiation of Schwann cells and remyelination in lysophosphatidylcholine-induced demyelination of the rat sciatic nerve. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9: 298-309.
58. Oliver DL, Beckius GE, Bishop DC, Loftus WC, Batra R. Topography of interaural temporal disparity coding in projections of medial superior olive to inferior colliculus, *J Neurosci.* 2003; 23: 7438-49.
59. Oliver DL, Beckius GE, Shneiderman A. Axonal projections from the lateral and medial superior olive to the inferior colliculus of the cat: a study using electron microscopic autoradiography, *J. Comp. Neurol.* 1995; 360: 17-32.
60. Park S, Johnson MA, Shea-Miller K, De Chicchis AR, Allen RH, Stabler SP. Age-related hearing loss, methylmalonic acid, and vitamin B12 status in older adults. *J Nutr Elder* 2006; 25: 105-20.
61. Parthasarathy A, Datta J, Luna Torres JA, Hopkins C, Bartlett EL. Age-Related Changes in the Relationship Between Auditory Brainstem Responses and Envelope-Following Responses, 2014; 15: 649-661.
62. Pastor MA, Vidaurre C, Fernandez-Seara MA, Villanueva A, Friston KJ. Frequency-specific coupling in the cortico-cerebellar auditory system. *Journal of Neurophysiology*, 2008; 100: 1699-1705.
63. Pepper MR, Black MM. B12 in fetal development. *Semin Cell Dev Biol* 2011;

22: 619-23.

64. Quadros EV, Rothenberg SP, Pan YC, Stein S. Purification and molecular characterization of human transcobalamin II. *J Biol Chem* 1986; 26: 154-155.
65. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001; 138: 10-7.
66. Roman GC. An epidemic in Cuba of optic neuropathy, sensorineural deafness, peripheral sensory neuropathy and dorsolateral myeloneuropathy. *J Neurol Sci*, 1994; 127: 11–28.
67. Savage DG, Lindenbaum J. Folate-cobalamin interactions, In: Bailey LB, (Ed:) *Folate in health and disease*. New York. 1995, pp: 237–86.
68. Sayar GO. ASSR (Auditory Steady-State Responses) Ölçümlerinde MASTER (Multiple Auditory Steady- State Responses) VE IHS (Intelligent Hearing System) sistemlerinin karşılaştırılması. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2007.
69. Scalabrino G. Subacute combined degeneration one century later. The neurotrophic action of cobalamin (vitamin B12) revisited. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60: 109-120.
70. 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.
71. Shane B. Folate and vitamin B12 metabolism: Overview and interaction with riboflavin, vitamin B6 and polymorphisms. *Food Nutr Bull* 2008; 29: 5–16.
72. Shemesh Z, Attias J, Ornan M, Shapira N, Shahar A. Vitamin B12 deficiency in patients with chronic-tinnitus and noise-induced hearing loss. *Am J*

Otolaryngol 1993; 14: 94-9.

73. Skottun Bernt C. et al. The ability of inferior colliculus neurons to signal differences in interaural delay. PNAS November 2001; 98: 14050-54.
74. Sonja AR, Paul MF, Kelley SS, Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. J Pediatr 2001; 138: 10-17.
75. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013; 368: 149–160.
76. Stach BA, Clinical Audiology An Introduction. Singular Publishing Group, 1998
77. Stapells DR, Gravel JS, Martin BA. Thresholds for auditory brainstem responses to tones in notched noise from infants and young children with normal hearing or sensorineural hearing loss. Ear Hear, 1995; 361-371.
78. Stollhoff K, Schulte FJ. Vitamin B12 and brain development. Eur J Pediatr 1987; 146: 201-205.
79. 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.
80. Swanepoel D, Schmulian D, Hugo R. Establishing normal hearing with the dichotic multiple-frequency auditory steady-state response compared to an auditory brainstem response protocol. Acta Otolaryngol, 2004; 124: 62-68.
81. Şahlı, AS. Santral İşitme Sisteminin Anatomi ve Fizyolojisi. Editörler: Belgin E, Şahlı, AS. Temel Odyoloji. Güneş Tıp Kitabevleri, 2012, Ankara.

- 82.** Okhravi T, Eslami ST, Ahmadi AH, Nassirian H, Najibpour R. Evaluation of Auditory Brain Stems Evoked Response in Newborns With Pathologic Hyperbilirubinemia in Mashhad, Iran Red Crescent Med J 2015; 17: 182-88
- 83.** Tucker KL, Rich S, Rosenberg I, Jacques P, Dallal G, Wilson PWF, et al. Plasma vitamin B12 concentrations relate to intake source in the Framingham Offspring Study. Am J Clin Nutr 2000; 71: 514-22.
- 84.** Ubbink JB, Vermaak WJH, van der Merwe A, Becker PJ. Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. Am J Clin Nutr 1993; 57: 4753.
- 85.** Uppenkamp S, Johnsrude IS, Norris D, Marslen-Wilson W, Patterson RD. Locating the initial stages of speech- sound processing in human temporal cortex. Neuroimage, 2006; 31: 1285-96.
- 86.** Valdete Alves Valentins dos Santos-Filha, Alessandra Giannella Samelli, Carla Gentile Matas, Noise-induced tinnitus: auditory evoked potential in symptomatic and asymptomatic patients 2014; 69: 487-490.
- 87.** Wajner M, Coelho JC. Neurological dysfunction in methylmalonic acid-aemia is probably related to the inhibitory effect of methylmalonate on brain energy production. J Inherit Metab Dis 1997;20:761-8.
- 88.** Wenxin He, Xiuyong Ding, Ruxiang Zhang, Jing Chen, Daoxing Zhang, Xihong Wu. Electrically-Evoked Frequency-Following Response (EFFR) in the Auditory Brainstem of Guinea Pigs, 2014; 10: 1371-75.
- 89.** Whiteheat VM, Rosenblatt DS, Cooper BA. Megaloblastic Anemia. Gn. Nathan DG, Orkin SH. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6 th ed, W.B. Saunders Co, 2003: pp: 419-455.

- 90.** World Health Organization-WHO/OMS. (textona internet). 2009. (acesoem05 de novembro de 2009). Disponivel em, <http://www.who.int/en/>. Eriřim Tarihi: 10.10.2011.
- 91.** Yetişer S. Kafa tabanı, temporal kemik, dış kulak ve orta kulak anatomisi. In: Cummings CW et al. (Editors). Koç C. (Çeviri Editörü). Cummings otolaringoloji ve baş boyun cerrahisi. 4th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi 2007: 2801-2815.

EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı



TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR ÖRNEĞİ

SAYI : 99950669/299

26.09.2014

KONU : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı

SAYIN İDRİS TURAN

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 26 Eylül 2014 tarih ve 42 sayılı toplantısında sunulan “B12 vitamin Eksikliğinde Auditory Brainstem Response (ABR) 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

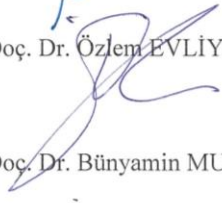

Doç. Dr. Bülent BOZKURT
Başkan Yardımcısı


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


Yasın GÜRSOY