

T.C.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kulak-Burun -Boğaz Anabilim Dalı

Prof.Dr.Nimetullah ESMER

81009

DIABETES MELLİTUSUN
VESTİBÜLER SİSTEMLERİNE OLAN ETKİLERİNİN
ELEKTRONİSTAGMOGRAFI İLE İNCELENMESİ

81009

UZMANLIK TEZİ

Dr.Babür KÜÇÜK

TÜRKİYE
BİLİMSEL ve TEKNİK
ARAŞTIRMA KURUMU
KÜTÜPHANESİ

Ankara-1985

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Bağ, Haziran 1985

İhtisas sürem boyunca bana emeği geçen ve yardımlarını
esirgemeyen Sayın Hocalarıma minnet ve şükranlarımı
sunarım.Ayrıca,kliniğimin tüm üyelerine teşekkürü
bir borç bilirim.

Dr.Babür Küçük

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ.	1
GENEL BİLGİLER	
- Vestibüler sistem anatomofizyolojisi	3
- Kalorik test ve Elektronistagmografi	8
- Diabetes mellitus.	12
- Diabetin labirente olan etkileri	14
MATERYAL VE METOD	17
BULGULAR.	22
TARTIŞMA?	27
SONUÇ	32
ÖZET	33
KAYNAKLAR	34

G İ R İ Ő

Endokrin hastalıklar arasında en önemli yeri tutan diabetes mellitus, glukoz homeostazis bozukluğuna bağlı ortaya çıkan bir sendromdur. Görölen anormal metabolik durum, insölin aktivite eksikliği sonucunda oluşmaktadır.

Diabetes mellitus ve buna eşlik eden çeşitli komplikasyonlar çok eski çağlardan beri bilinmektedir. Bu komplikasyonlar tarihin çeşitli dönemlerinde değişik şekillerde yorumlanmış, çeşitli görüşlere hedef olmuştur. Son yılların gelişen modern çalışma olanakları, bu hastalığın patogenezi ve patolojisi konusunda yeni görüşler ortaya koymuş, çalışmalar daha çok damar komplikasyonları alanına kaymıştır.

Diabetteki iç kulak patolojisi 100 yılı aşan süreden beri incelenmesine rağmen, bazı hastalarda mevcut işitme kaybı ve vestiböler patolojilerin etiolojisi üzerindeki görüşler henüz hipotez seviyesindedir ^{11,20}. Labirent disfonksiyonu ile diabet arasındaki ilişki ilk önce 1857'de Jordao tarafından yayınlanmıştır ²⁰. O tarihten bu yana yapılan çeşitli çalış-

malar vestibüler patolojileri ortaya çıkaran biofizikal ve biokimyasal mekanizmalar üzerinde yoğunlaşmış ve labirent disfonksiyonu, latent ve manifest diabetin bir belirtisi olarak yorumlanmaya başlanmıştır ^{1,20}.

Diabette mevcut vestibüler patolojiler önceleri kalorik testler ile ortaya konuldu ancak, elektronistagmografinin göz küresi hareketleri ile ilgili organların fizyolojik ve patolojik durumlarını incelemeye güvenilir, objektif bir teşhis vasıtası olarak 1940 yıllarından beri kullanılmaya başlanması ile vestibüler sistem hakkında en güvenilir bilgiler elde edildi ^{12,13}.

Biz bu araştırmada, diabetes mellitusun erken veya geç komplikasyonu olarak ortaya çıkabilen vestibülo-koklear sistem patolojilerinin varlığını, elektronistagmografi ve saf ses odiometrisi ile saptamaya çalıştık.

T E M E L B İ L G İ L E R

VESTİBÜLER SİSTEMİN ANATOMO-FİZYOLOJİSİ:

Vestibüler sistem, vücut dengesini sağlayan üç duyu sisteminden biridir. Diğer ikisi, motor duyu ve görme sistemleridir.

Vestibüler sistem iki bölümde incelenir ²:

- a) Periferik vestibüler sistem,
- b) Santral vestibüler sistem.

a) Periferik vestibüler sistem, semisirküler kanallar, utrikulus ve sakkulus adı verilen otolitik yapılar, nervus vestibularis ve vestibüler gangliondan oluşur. Bu oluşumlar, vestibüler labirenti meydana getirirler. Bu labirent, kemik vestibulum ve kemik semisirküler kanallar içinde bulunan membranöz keseler ve membranöz kanal sistemlerinden ibarettir. Kemik labirent ve membranöz labirent arasında perilenfatik aralık vardır.

Semisirküler kanallar üç adettir:

- 1- Superior semisirküler kanal,
- 2- Lateral semisirküler kanal,
- 3- Posterior semisirküler kanal.

Bu üç semisirküler kanal birbirlerine dik açılarla, beş ayrı delikle utrikulusun posterior kısmına açılırlar. Lateral semisirküler kanal,uzayın hakiki horizontal düzlemi ile 30° açı yapar.Her semisirküler kanalın bir ucunda ampulla adı verilen genişleme görülür.Membranöz labirent ampullaları içinde krista adı verilen özel bir sensitif epitel bulunur. Bu kristaların hepsi sekizinci kranial sinirin bir vestibüler dalı ile innerve olur.Endolenfatik duktus vestibulum içinde sakkulus ve utrikulusa açılan iki dala ayrılarak bu oluşumları birbirine bağlar.

Duktus,utrikulusu terk ederken,utrikulo-lenfatik kapakçığı yapmak üzere keskin bir açı yaparak döner.Bu sayede endolenfin dışa çıkışı engellenmekte,içe girişi sağlanmaktadır.Duktus Reuniens,sakkulusla duktus koklearisi birleştirir.Endolenfatik duktusun distal bölümü,posterior kranial fossa durasının altında bulunan endolenfatik keseyi yapmak üzere bir genişleme gösterir.

Sakkulus ve utrikulusta,makula adı verilen özel bir epitel bulunur.Bu reseptör organ utrikulusta horizontal,sakkulusta vertikal düzeyde yerleşmiştir.

Vestibüler reseptör organlar şunlardır:

- 1- Ampulla kristaları
- 2- Utrikuler ve sakkuler makulalar.

Reseptör organ epitelleri üç ana yapı içerirler:

- a) Serbest yüzeylerinde saç uzantıları ile kaplı duyu hücreleri,
- b) Destek hücreleri,

c) Jelatin yapısında,saçlı duyu hücrelerinin üzerlerinde yer alan yapı.

Bu jelatine benzer yapı destek hücrelerinden salgılanan mukopolisakkarid içerir.Aynı yapı,ampullada kupula,utrikulus ve sakkulusta makula adını alır. Saçlı hücrelerin saç kısımları,içinde otokoni adı verilen kalker parçacıkları bulunan bu jelatin yapı içinde yüzerler.Kupula kubbe şeklinde,makula ise silindirik şekildedir. Dohlman'a göre,kupula krista üzerinde ampullanın karşı tarafına uzanır ve endolenf akımları, kupulanın bir kapı gibi krista üzerinde utrikulusa doğru veya aksi yönde hareketine neden olur⁸.

Vestibüler duyu hücreleri iki tiptir:

- Tip I
- Tip II.

Tip I,yuvarlak,şişe biçiminde ve bir sinir kaliksi ile çevrili hücre tipidir.

Tip II,silindirik ve sinir kaliksi olmayan hücre tipidir.

Her sensitif hücrenin serbest yüzeyinden çıkmakta olan sensitif saç demetleri,bir kinosilium, 50-110 adet stereosiliadan ibarettir.Kinosilium sensitif saçların en uzun olanıdır.Her stereosilia demeti,kinosiliumdan uzaklaştıkça kısalır. Buna göre,vestibüler sensitif hücrelerin morfolojik ve fonksiyonel polarizasyonları bulunmaktadır.Sensitif saçların kinosiliuma doğru hareketleri hücrenin depolarizasyonuna ve afferent sinirde bir deşarj artmasına neden olur.

Sinir liflerinin aks silindirleri reseptör organların

etrafında toplanırlar.Kokleada olduğu gibi bu lifler iki tip-
tir:

Tip I lifler afferent,tip II'ler ise efferenttirler.

Efferent liflerin fonksiyonları halen tam olarak bilinmemek-
tedir²⁶.

Bu lifler internal oditer kanal içinden geçecek olan
vestibüler siniri meydana getirmek üzere toplanırlar.Nöronlar
vestibüler sinirin iki ana alt bölümü içinde,internal oditer
kanalı geçerek vestibüler ganglionun,büyük bipoler hücrelerine
ulaşırlar.Üst dal,superior,vertikal ve lateral semisirküler
kanalların kristalarını ve utrikulus makulasını,alt dal ise
posterior, vertikal kanal ve sakkulus makulasının büyük bir
kısımını innerve eder.Sinir bundan sonra koklear sinirden ayrı-
lacakı yer olan ponsun alt kısmından içeriye girer.Vestibüler
sinir pons ve medulladaki dördüncü ventrikül tabanına yakın
olarak bulunan vestibüler çekirdeklere erişmek üzere medulla-
ya geri döner.

b) Santral vestibüler sistem,vestibüler çekirdekler ve
sekonder santral yollardan ibarettir.Brodal'a göre ponsun
dördüncü ventrikülünde bulunan vestibüler çekirdekler dört
adettir⁵.

- 1- Lateral çekirdek (Deiters),
- 2- Superior çekirdek (Bechterew),
- 3-Medial çekirdek (Schwalbe),
- 4- Inferior çekirdek (Roller).

Bu çekirdeklerden başlayan santral yollar şunlardır:

- 1- Lateral çekirdekten,spinal korda uzanan Vestibulo-

spinal traktus.Bu çekirdek myotatik reflekslerden ve refleks kas tonusundan sorumludur.

2- Superior çekirdeğin assendan lifleri ve medial çekirdeğin bazı liflerini içeren medial longitudinal traktus. Bu çekirdek,etkisini gözün ekstrensek kasları üzerinde üçüncü,dördüncü ve altıncı kranial sinirlerin çekirdekleri yolu ile gösterir.

3-Inferior ve medial çekirdek serebelluma uzanan vestibulo-serebellar traktus.Bu liflerin çoğu ipsilateral,az bir kısmı da bilateral olarak sonlanır.

Labirentin damarları:

Labirentin kanlanması a.auditiva interna tarafından sağlanır.Bu arter %20-40 oranında a. basillaristen,%60-80 oranında a. serebellaris anterior inferiordan doğar²⁴. A.auditiva interna önce sakkulus,posterior semisirküler kanal ile superior ve horizontal semisirküler kanalların arka yarılarını besleyen a. vestibularis posterior dalını verir.Sıklıkla kokleanın bazal kıvrımına a. vestibularis posteriordan bir dal gider.A. auditiva interna, a. koklearis ve a. vestibularis anterior dallarına ayrılarak sonlanır.Sonuncu dal utrikulus,superior ve horizontal semisirküler kanalların ön yarısını makulalar dahil besler.Koklear arter kemik modiolus ta spiral yolla ilerler.Bu arterden düzenli aralarla çıkan radial arterler,koklear duktusun stria vaskülaris kapiller yatağını beslemek üzere skala vestibülideki örtücü membranın içinden geçerler.Koklear arter spiral gangliona direkt dallar verir.

Labirentin kan dolaşımı, anatomik olarak endarteriyel karakterde bir sistemdir^{24,27}. A. auditiva internanın iç çapı 370-440 mikron olarak ölçülmüştür. Terminal arteriol karakterinde olduğundan, obliterasyon kollateral dolaşım ile kompanse edilememektedir^{27,35}.

KALORİK TEST ve ELEKTRONİSTAGMOGRAFI:

A) Kalorik test: Elektronistagmografi ile nistagmus süresini saptayabilmek için, önce kalorik test uygulayarak nistagmus ortaya çıkarılmalıdır. Kalorik test, termal uyarılar yardımı ile vestibüler sistemde oluşan reaksiyonları incelemek için kullanılan bir yöntemdir. Dış kulak yoluna vücut ısısından farklı ısılarda su verilmesi, endolenfte ısı değişikliğine neden olur. Isı değişikliğine bağlı olarak değişen özgül ağırlık, endolenfin hareketine yol açar. Bu hareket, kupulayı etkileyerek eğilmesine neden olur ve bu da labirenter uyarım doğurur.^{8,12}

Labirenter uyarım sonucu vestibulo-oküler refleks arkı yolu ile nistagmus oluşur. Vestibüler nistagmuslar iki fazlıdır. Yavaş faz labirentten gelen uyarıya bağlı olurken, hızlı faz bu göz sapmasının kortikal olarak düzeltilmesinden ortaya çıkar. Vestibüler nistagmusun yönü hızlı fazın yönüne göre tarif edilir. Dış kulak yoluna soğuk su verilmesi hızlı fazı karşı tarafa olan, sıcak su verilmesi ise hızlı fazı aynı tarafa olan nistagmuslar yaratır. Vestibüler labirentin optimal uyarımı normal vücut derecesinin 7°C alt ve üstünde olur. Kalorik test tek ısı ve çift ısı olarak yapılabilir ancak çift ısı kalorik test daha değerlidir. Fitzgerald ve

Hallpike tarafından 1942'de geliştirilen çift ısıllı kalorik testte sol ve sağ kulaklara önce 30°C ,sonra 44°C'lik sular verilir.Test öncesinde horizantal semisirküler kanaldan optimal cevap alabilmek için hastanın başı yatak düzeyi ile 30 derecelik bir açı yapacak şekilde kaldırılmalıdır.

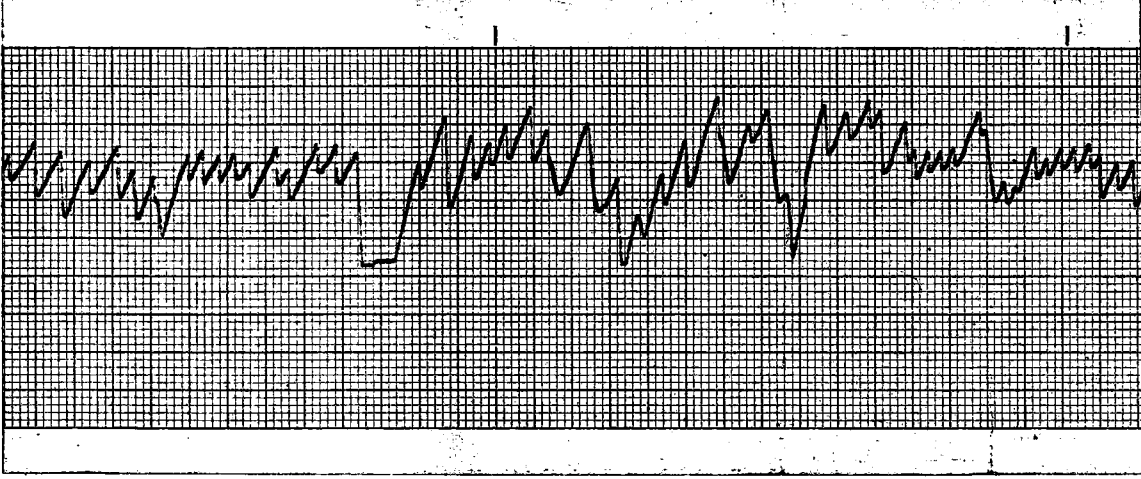
B) Elektronistagmografi: Vestibüler bozuklukların tanısında göz hareketlerinin izlenmesi önemlidir.Elektronistagmografi,göz küresi ile ilgili anatomik oluşumların fizyolojik ve patolojik durumlarını incelemeye güvenilir,objektif bir tanı metodu olarak önem kazanmaktadır. Bu metodun çift ısıllı kalorik test ile birlikte kullanılması halinde, vestibüler sistemde daha başlangıç halinde olsa bile,meydana gelen patolojileri saptama olanağı vardır.

İlk elektronistagmografi çalışmaları 1880 yıllarında başlamıştır.Elektronistagmografi, klinik araştırmalara Jung vasıtası ile 1939 yılında girdi.Ancak oto-nörolojideki önemi bilhassa Aschan'ın 1956'daki çalışmaları ile ortaya çıktı^{3,34}.

Elektronistagmografinin prensipleri:

Kornea ve retina arasında bir potansiyel farkı bulunduğu 1894'ten beri bilinmektedir.Kornea retinaya göre (+) elektrik yüklü olup, kornea-retanil potansiyel insanda 1 mV kadardır. Eğer bir gözün nazal ve temporal yanlarına,deri üzerine birer elektrod konulur ve hastaya sağa bakması söylenir ise ,sağ taraftaki elektrod korneanın kendine yaklaşması nedeni ile (+),sol taraftaki elektrod ise retinanın yaklaşması nedeni ile (-) olarak yüklenecektir.Bu potansiyel değişiklikleri bir yazıcı kalem vasıtasıyla hareket eden bir kağıt üzerine

kaydedilirse Elektronistagmograf ortaya çıkar (Şekil 1).



Şekil 1 : Elektronistagmografi ile gösterilen vestibüler nistagmus. Yavaş faz sağa (yukarı defleksiyon), hızlı fazın sola (aşağı defleksiyon) doğru olduğu görülmektedir.

Testlerden elde edilen sonuçlar 4 grupta toplanır:

1- Normal vestibüler yanıt:

Hallpike'a göre her iki kanaldan 30 ve 44'er dereceler için alınan nistagmus süreleri farklarının 30 saniyeden az olması gerekir. Bunu formülle ifade etmek gerekirse:

1. test: 30°C'lik su ile uyarılan sol kulaktan alınan nistagmus süresi,

2. test: 30°C'lik su ile uyarılan sağ kulaktan alınan nistagmus süresi,

3. test: 44°C'lik su ile uyarılan sol kulaktan alınan nistagmus süresi,

4. test: 44°C'lik su ile uyarılan sağ kulaktan alınan

nistagmus süresi olarak kabul edilir ve,

$(1+3) - (2+4) \leq 30$ saniye şeklinde ifade edilir.

2- Kanal parezisi:

Aynı tarafın soğuk ve sıcak su ile uyarılmasından sonra elde edilen nistagmus sürelerinin toplamı, diğer tarafa göre düşükse, o tarafta kanal parezisi var demektir. Bu, Hallpike formülünde, nistagmus süreleri toplamının birbirlerinden çıkarılması ile ortaya çıkan sonucun 30 saniyeden büyük olması şeklinde görülür. Eğer sonuç eksi değerde bulunursa sol kanal parezisi, artı değerde bulunursa sağ kanal parezisi var demektir.

3- Yön egemenliği:

Bir yöne doğru meydana gelen nistagmusun, diğer yöne doğru olan nistagmustan daha uzun süreli bulunmasıdır.

Hallpike'a göre, yön üstünlüğünün matematiksel olarak belirtilmesi şu formüle göre olur:

$(1+4) - (2+3) \leq 40$ saniye.

40 saniyeden büyük olan farklar yön üstünlüğünü gösterir. Eğer sonuç eksi değerde çıkarsa sola, artı değerde çıkarsa sağa yön üstünlüğü var demektir.

4- Karma durum:

Hastada hem kanal parezisi, hem de yön egemenliği bulunması halidir. Yön üstünlüğü olan taraf paretik tarafın aksinde olacaktır.

DIABETES MELLITUS:

Endokrin hastalıklar arasında önemli yeri tutan diabetes mellitusa erkeklerde %2, kadınlarda ise %4 oranında rastlanılmaktadır.

Diabetes mellitus genel olarak iki grupta incelenir:

1- Pankreas adacıklarındaki yetmezlik (İnsülinopeni)

Daha çok juvenil diabette bulunur.

2- Regülatör hormonlarda ve insülin antagonistlerinde dengesizlik veya insülin antikorlarının yapımı ile kan şekerinin artması. Bu daha çok erişkin diabette görülür.

Diabette organizma glukozu normal olarak metabolize edemez ve enerjiyi protein ve yağların yıkımından elde eder. Ortaya çıkan anormal metabolik durum; obezite, kalıtsal hazırlayıcı etkenler, travma, enfeksiyonlar ve emosyonel baskılar eşliğinde ciddi hatta öldürücü komplikasyonları geliştirir.

Diabeti karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluğun derecesine göre de sınıflandırmak mümkündür:

1- Belirgin diabetes mellitus: Açlık hiperglisemisi, ketoasidozis ve diğer klasik semptomları gösteren diabet.

2- Kimyasal veya subklinik diabet: Genellikle belirtisizdir ve postprandial hiperglisemi mevcuttur.

3- Şüpheli (stress) diabetes mellitus: Stress'e bağlı olarak hiperglisemi gelişmektedir.

4- Prediabet: Belirtisiz olup, ailede diabet hikayesi mevcuttur.

Klinik belirtiler:

1-Semptomlar: Kardinal semptomlar olan poliüri,polidipsi, polifaji ve kilo kaybı yıllarca farkedilmeyebilir. Anal ve genital bölgelerde kaşıntı sıktır. İmpotans, asteni, parestezi, ödem, perialveoler rezorpsiyon görülebilir.

2- Bulgular:

a) Oküler bulgular: Prematür katarakt, retinopati, kırma bozuklukları, optik nevrit.

b) Dermatolojik bulgular: Mantar enfeksiyonları, Xanthosis, fronküller.

c) Kadio-vasküler ve renal bulgular: Yaygın atherosklerozis, iskemik ülserler, kalp yetmezliği.

d) Nörolojik bulgular: Periferik nöropati, gece ishalleri.

Laboratuvar tetkiklerinden özellikle idrarda glukozüri tayini ve kanda glukoz tolerans testleri çok değerlidir.

Komplikasyonları:

1- Akut komplikasyonları:

a) Diabetik ketoasidoz ve koma

b) İnsülin reaksiyonları

2- Kronik komplikasyonları:

a) Atheroskleroz

b) Nöropati

c) Retinopati

d) Nefropati

e) Labirenter disfonksiyon

DIABETES MELLİTUSUN LABİRENT ÜZERİNE ETKİLERİ:

Diabetin iç kulağı tutup kokleo-vestibüler belirtileri ortaya çıkardığı çok eskidenberi bilinmektedir. Diabette ortaya çıkan işitme kaybı birçok yazarca tarihin çeşitli dönemlerinde incelenmiştir. Jordao (1857), Griesinger (1859), Reynaud (1874), Wolf (1887), Gruber (1888) bu konu ile ilk ilgilenenlerdir.⁴ 1891'de Steinbrugge diabetes mellitus nedeni ile kokleada kanamalar olduğunu, Wittmach ve Pause (1907) ise akustik sinir ve korti organında diabete bağlı dejeneratif değişiklikleri tespit etmişlerdir⁴. Saxen ve Von Fieant (1937) yaptıkları çalışmada stria vasküleriste kapiller sklerozunu gösterdiler¹⁸.

Jorgensen ve Buch, diabetli hastalarda ilk kez 1908'de Hegener'in ve 1913'te de Lang'ın izole vestibüler organ lezyonunu ortaya çıkardıklarını bildirmişlerdir.²⁰ Kelemen diabetik anneden doğan iki fötüs üzerinde yaptığı incelemede, stria vasküleriste kanama ve konjesyon, krista ampullaris ve kupulada harabiyet tespit etti. Duktus koklearisin kan elemanları ile dolu olduğunu bildirdi^{8,19}.

Diabetli anneden doğan ve doğumdan hemen sonra ölen bir bebekte, Jorgensen benzeri bir çalışma yaptı. Utrikulus, sakkulus, semisirküler kanallar ve duktus koklearisin büzüldüğünü, nöroepitelin yerini bağ dokusunun aldığını tespit etti. Yazara göre, bulgular maternal diabetteki anoksi ve staza bağlanmaktadır ve böyle annelerden doğan bebeklerde vasküler değişiklikler beklenmelidir^{14,19}.

Diabetes mellitusun seyri sırasında, ileri dönemde yay-

gın vasküler değişiklikler ortaya çıkmaktadır.Özellikle retina ve renal glomerulusta,ayrıca alt ekstremitelerde ve deride mikroanjiopati oluşmaktadır. Jorgensen yaptığı çalışmada, diabetlilerde stria vaskularis kapiller duvarında da patolojik değişiklikler tespit etti.Duvarlar normale göre 10-20 defa PAS+ bir madde çöküntüsü ile kalınlaşmıştı.¹⁸ Bu PAS+ kalınlaşmalar, arteria auditorius internanın bağlanması ile de gösterildi³². Strial damarlardaki bu değişikliklerin yaşla değil fakat diabet n süresi ve komplikasyonları ile yakından ilgili olduğu da tespit edilmiştir¹⁸.

Labirenter damarlardaki değişiklikler dolaşım hemodinamiğini bozarak dokuda hipoksi ortaya çıkarmaktadır²².Kokleo-vestibüler sistemdeki bio-elektrik olayın temel enerji kaynağı oksidatif mekanizmalara bağlıdır.Hücre seviyesinde enerji, glukozun oksidatif metabolizması ile elde edilmektedir.Tersine hipoksidede bio-elektrik olay baskı altına alınır ve uzayan anoksi ile labirenter sensitif hücrelerde kalıcı değişiklikler oluşur,zira labirenti besleyen sistemin obliterasyonu kollateral dolaşımla kompanse edilememektedir^{11,17,31,35}.

Diabet ayrıca,periferik sinirler ve merkezi sinir sistemi üzerinde de spesifik değişikliklere neden olmaktadır. Sekizinci kafa sinirinde demyelinizasyon ve aksonlarda hafif değişiklikler, perinöriumda fibrozis tespit edilmiştir²³. Spiral ganglionlarda da atrofi, bazal ve orta kıvrımları tutmakta ve spiral lamina sinir lifleri sayısı azalmaktadır. Bunların yanısıra ventral,dorsal koklear nukleus ganglion hücrelerinde hafif bir azalma ve superior oliver nukleus

inferior kollikulus ve medial genikulum ganglion hücrelerinde sayıca azalma izlenmiştir²³.

Vestibüler sinirde de kısmi dejenerasyon, akut vestibüler nöritis şekeli olarak meydana gelmektedir. Superior vestibüler sinir ganglion hücreleri, ortalama 8025 iken, diabetiklerde bunun % 45'e kadar, inferior vestibüler sinirde 10400'den % 71-88'e kadar azalarak düştüğü saptanmıştır²⁵.

Labirentteki hipoksiye mikroanjiopati yanında ,diabetin komplikasyonu olarak ortaya çıkabilen otonomik disfonksiyon da neden olabilmektedir. Postural hipotansiyon bu tip bozukluklardandır ve vertigo, dengesizlik şikayetlerine neden olabildiği bilinmektedir¹¹.

Somogyi, latent ve geç manifest diabette, paradoksik olarak hipoglisemi gelişebildiğini bildirmiştir. Latent diabetiklerde glukoz seviyelerinde büyük oynamalara dikkati çekerek, bunu bir çeşit disinsülinizm olarak değerlendirmiş ve çok yüksek hiperglisemi seviyelerini hipogliseminin takip ettiğini göstermiştir. Hipoglisemi de tüm metabolizması glukoz oksidasyonuna bağlı olan labirentte fonksiyon bozukluğu oluşturmaktadır¹¹.

Diabetin, atherosklerozu tüm yaşlarda hızlandığı bilinmektedir. Atheroskleroz, orta çaplı ve küçük arterleri sıklıkla tutmakta ve bu arada a. auditiva internanın olaya karışması ile kokleo-vestibüler patolojiler ortaya çıkmaktadır. Atheroskleroz, baziller arter ve internal odituvar arterde şiddetli sklerotik değişikliklere ve kokleo-vestibüler damarlarda kalınlaşmaya yol açmaktadır^{15,29,30,33}.

M A T E R Y A L V E M E T O D

Bu çalışma,1983-1984 yıllarında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Bogaz Ana Bilim dalı odio-vestibüler ünitesine oto-nörolojik semptomlarla müracaat eden diabetik hastalar arasında aşağıdaki özelliklere uygun 24 vaka üzerinde,diabetin vestibüler sisteme olan etkilerini araştırmak amacı ile yapılmıştır.

Seçilen hastalarda,fizik ve mental durumlarının sağlam olması,optokinetik bozuklukların bulunmaması,otoskopik olarak kulak zarının görünümünün normal olması,en az son bir haftadır labirent fonksiyonunu gölgeleyebilecek, sedatif ve benzeri ilaçlar kullanmamış olması koşulları aranmıştır.

Hastalardan önce ayrıntılı bir anamnez alınmıştır.Hastalığın süresi,daha önce kulak hastalığı geçirip geçirmediği, ailevi sağırılık olup olmadığı,akustik travma ve kafa travmasına maruz kalıp kalmadığı,iştme kaybı,vertigo,tinnitus,bulantı,kusma,dengesizlik olup olmadığı,varsa başlangıç zamanı ve karakteri sorulmuştur.Hed hastada sistemik,kulak-burun-bogaz ve nörolojik muayene yapılmıştır.Vertigo yakınması olan hastaların hiçbirinde serebellar ve beyin sapı disfonksiyonu,kardio-vasküler hastalık,hipertansiyon,pozisyonel vertigo saptanmamıştır.

Hastalarda retinopati için fundoskopide,mikroanevrizmalar,kapiller kanama,staz ve proliferatif retinopati,nefropati

için proteinüri,hematüri,serum kreatinin ve BUN; nöropati için derin tendon refleksi,ekstremitelerde kuvvet azlığı,his kusuru patolojik refleks araştırılmıştır.

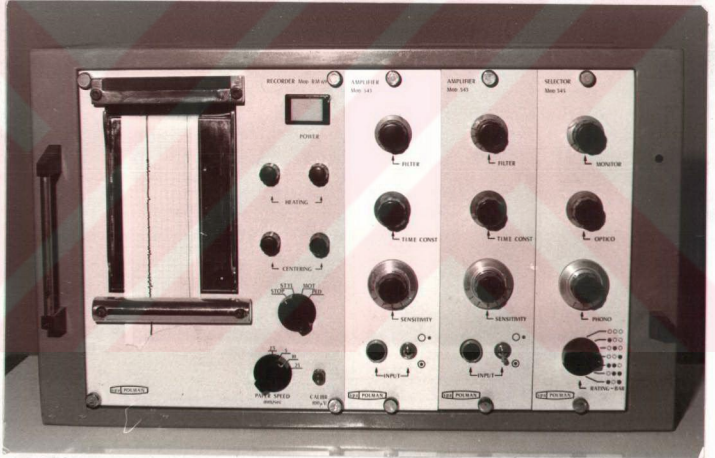
Hastaların kulak-burun-boğaz,larenks nazofarenks ve boyun muayenelerinde normal bulgular elde edilmiştir.Hiç bir hastada akustik travma,geçirilmiş kulak hastalığı,kafa travması ve ailevi sağırılık hikayesi tespit edilmemiştir.

Tüm hastalarda odiolojik ve vestibüler sistem fonksiyonları araştırılmıştır.Odiolojik araştırmalar için,saf ses odimetri,"Amplaid 3000" odiometri cihazı ile yapılmıştır (Resim 1



Resim 1 : Amplaid 3000 odiometri cihazı

Çalışmamızda vestibüler sistem patolojilerini tespit etmek amacı ile " Polman Electronystagmograph, Mod.M.P. 37/02" kullanılmıştır.(Resim 2).Aygıt vertikal ve horizontal nistag, musları kayıt edebilmek üzere iki kanallı olup,110-260 volt ile çalışmaktadır.Testte zaman sabiti olarak 35 saniye,kağıt hızı 5mm/saniye olarak kullanılmıştır.



Resim 2 : Elektronistagmograf "Polman Mod.M.P. 37/02"

Kalorik irrigasyon için " Polman Mod.C.M. 1250" kullanılmıştır.Irrigasyon süresi ve suyun sıcaklığı okomatik olarak ayarlanmaktadır.Aygıtın içinde kendiliğinden ısı kontrolü yapabilen termostatlar bulunan iki su haznesi vardır.Suyu kulağa aktaran borularla hazneler arasında ısı kaybını önle-

mek amacı ile devamlı su akımı bulunmaktadır.İrrigasyon elle veya pedal yardımı ile ayakla başlatılır ve otomatik olarak 40 saniyede 250 cc. olacak şekilde su akımı sağlanır.

Hastalara önce test hakkında bilgi verilmiş ve test esnasında göz ve başlarını oynatmamaları söylenmiştir.Daha sonra başı masa yüzeyine 30° açı yapacak şekilde yatırılan hastalara elektrodlar takılmıştır.Elektrodlar her iki gözün dış epikantuslarına ve toprak elektrod da alın ortasına cilt eter-alkol karışımı ile temizlendikten sonra elektrod macunu sürülerek flaster ile tespit edilmişlerdir.Bu şekilde elektrotatbiki horizontal nistagmus tespitinde standarttır (Resim 3)



Resim 3 :Elektronistagmografide horizontal nistagmusların tetkiki için elektrodların konumu

Göz hareketi sağa doğru olduğunda elektronistagmografin yazıcı kalemi, kağıt üzerinde orta hattan yukarı doğru defleksiyon, sola doğru olduğunda ise aşağı doğru defleksiyon yapacaktır. Denek hazır duruma getirildikten sonra su haznelerindeki suların 30 ve 44°C olup olmadığı kontrol edilir ve test odası karartılarak kalorik teste başlanır. İrrigasyon sonrası oluşan nistagmuslar 5 mm/sn hızla hareket eden kağıt üzerine çizdirilmiştir. Her kulağa ayrı ayrı 30 ve 44°C'lik su 40 sn. süre ile verilmiş ve çıkan nistagmusların süresi irrigasyonun başlangıcından, hızlı ve yavaş fazı belirli enson nistagmus vuruşu görülene kadar kaydedilmiştir. Elde edilen sonuçlar, "Hallpike" formüllerine uygulanmış ve saniye cinsinden değerlendirilmiştir.

T Ü R K İ Y E
B İ L İ M S E L v e T E K N İ K
A R A Ş T I R M A K U R D U M U
K Ü T Ü P H A N E S İ

B U L G U L A R

Çalışmada,oto-nörolojik subjektif yakınmaları olan 24 diabetes mellituslu hasta üzerinde vestibüler sistem patolojisi araştırılmıştır.

Hastaların 12'si erkek ve 12'si kadın,en genci 21 ve en yaşlısı 62 olmak üzere yaş ortalamaları 34 idi.Diabetin süresi en az 5,en çok 34 yıl ortalama 12 yıl olarak belirlendi.

Yaş grupları ve diabet süresine göre hastaların dağılımı aşağıda gösterilmiştir.

<u>Yaş Grupları</u>	<u>Hasta sayısı</u>
20-30	11
31-40	7
41-50	3
51+	3

<u>Diabet süresi</u>	<u>Hasta sayısı</u>
5-10	12
11-15	4
16-20	5
21-25	1
26-30	1
31+	1

Klinik ve laboratuvar bulgularına göre diabet tanısı konulan hastalarda, cinsiyet ve yaş dağılımı, hastalığın süresi; diabetik retinopati, nöropati ve nefropatinin varlığı; elektronistagmografi sonuçları; işitme kaybı, tinnitus, vertigo dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların hepsinde koklear ve vestibüler semptomların bir veya birkaçı vardı, en sık görülen tinnitus, işitme kaybı ve vertigo idi. Üç hastada ortalama 2 hafta kadar süren kısa süreli ancak bulantı ve kusma ile beraber vertigo atakları ve ani işitme kaybı tespit edildi. Fluktuan işitme kaybı hiçbir hasta tarafından tarif edilmedi.

15 vakada tespit edilen işitme kaybı, bilateral, simetrik, özellikle yüksek frekansları tutan, sensori-nöral tipte idi. Hastaların hepsinde tinnitus işitme kaybına eşlik etmekteydi. İşitme kaybı gösteren hastaların yaş ortalaması 40 (en küçük 21, en büyük 62) ve diabet süresi 5-34 yıl ortalama 17 yıl idi.

Vertigo şikayeti ile incelenen hastaların yaş ortalaması 36 (en küçük 24, en büyük 62) ve diabet süresi 6-34 yıl ortalama 15 yıl olarak tespit edildi.

Vertigo, bulantı, kusma, dengesizlik ve ani işitme kaybı ile seyreden akut şiddetli tablo 3 hastada, diabetin 10, 26 ve 34. yılında ortaya çıkmıştı.

Elektronistagmografide vestibüler patoloji gösteren 18 hastadan sadece 5'inde vertigo şikayeti yoktu, bu hastalarda işitme kaybı ve tinnitus yakınması ön planda idi.

Spontan nistagmus tespit edilen 7 vakada ortalama yaş 30 (en küçük 23, en büyük 45) ve diabet süresi 5-26 yıl, ortalama 10 yıl idi.

Elektronistagmografide tespit edilen patolojiler şöyle sıralanmaktadır:

Kanal parezisi ----- 4 vakada ,
Yön egemenliği ----- 11 vakada ,
Karma durum ----- 3 vakada,
Normal yanıt ----- 6 vakada tespit edildi.

Elektronistagmografide vestibüler patoloji gösteren hastaların ortalama yaşı 35 (en küçük 21 ve en büyük 62) ve diabet süresi 5-34 ortalama 14 yıl olarak belirlendi.

Nörolojik muayene ve birkaç vakada elektromyografide denervasyon veya sinir iletim hızında düşme ile gösterilen periferik nöropati 9 hastada, idrarda proteinüri, mikroskopik hematüri ve serum kreatinin seviyelerinde yükselme görülen diabetik nefropati 5 vakada ve fundoskopi ile belirlenen diabetik retinopati 11 hastada tespit edilmiştir. Bu komplikasyonlar, hastalarda sıklıkla birarada bulunmakta idiler.

Tablo 2'de diabetli hastalardan işitme kaybı olanların saf ses odimetri ile inceleme sonuçları sunulmuştur.

Hasta	İsim	Yaş	Cins	Diabet süresi	Retino pati	Nefro pati	Nöro pati	Spontan Nistag.	Normal Kalorik cevap	Kanal Parezisi	yön ege.	ışıtme kaybı	tinnitus	vertigo
1	L	A.A.	30	K	10	-	-	+	-	-	+	-	+	+
2	2	B.Ü.	38	E	15	+	+	-	-	-	+	+	+	+
3	3	R.K.	23	E	10	-	-	+	-	+	+	-	-	+
4	4	A.Y.	36	E	17	+	+	-	-	-	+	+	+	-
5	5	C.S.	31	K	16	-	+	-	-	+	-	-	-	+
6	6	M.C.	40	K	26	+	+	+	-	+	+	+	+	+
7	7	B.B.	27	K	11	-	-	-	+	-	-	-	-	-
8	8	M.D.	36	E	14	+	+	-	-	+	+	+	+	+
9	9	D.G.	23	K	6	-	-	+	-	-	+	-	-	+
10	10	G.D.	46	K	10	-	+	-	+	-	-	+	+	-
11	11	A.C.	33	E	7	-	-	-	-	-	+	+	+	+
12	12	M.L.	25	E	7	-	-	+	-	-	+	+	+	+
13	13	K.N.	62	E	24	+	+	-	-	+	-	+	+	-
14	14	F.S.	54	K	20	+	+	-	+	-	+	+	+	-
15	15	F.A.	34	K	19	+	-	-	-	-	+	+	+	+
16	16	K.K.	58	E	19	+	+	-	-	-	+	+	+	-
17	17	A.S.	21	K	10	+	-	-	-	+	-	-	-	+
18	18	C.A.	24	E	8	-	-	+	-	-	+	+	-	-
19	19	H.R.	25	K	8	-	-	-	-	-	+	+	-	-
20	20	O.R.	25	K	5	-	-	-	+	-	-	-	+	-
21	21	M.S.	21	E	6	-	-	-	+	-	-	-	+	+
22	22	A.A.	44	K	34	+	+	-	-	+	-	+	+	-
23	23	B.K.	45	E	5	-	-	+	-	-	+	+	+	-
24	24	M.Ü.	24	E	11	+	-	-	+	-	-	+	+	-

DIABETLİ HASTALARDAN İŞİTME KAYBI OLANLARIN ODİOMETRİK
İNCELEME SONUÇLARI (Pure tone)

Vaka	Yaş	500-2000 Hz'de kayıp				4000-6000 Hz'de kayıp			
		Kemik yolu		Hava yolu		Kemik yolu		Hava yolu	
		Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
2	38	25	25	45	40	30	30	55	50
4	36	25	20	33	30	25	30	40	45
6	40	50	45	60	55	60	60	75	72
8	36	20	25	30	35	30	35	45	50
10	46	15	15	32	30	25	20	40	35
11	33	25	20	30	30	25	30	35	35
13	62	45	40	60	50	60	45	80	75
14	54	50	45	60	55	60	60	70	78
15	34	20	20	25	25	25	30	35	45
16	58	25	20	30	30	35	35	40	50
17	21	25	25	30	30	30	35	35	40
19	25	25	30	30	30	30	35	35	40
22	44	35	35	45	45	40	45	50	55
23	45	30	30	40	40	35	35	45	48
24	24	15	10	25	30	20	25	35	45

T A R T I Ş M A

Manifest diabetin labirent disfonksiyonuna yol açtığını 1857'de ortaya atan Jordao'dan sonra, bu konuda çok çeşitli araştırmalar yapılmıştır. 20. yüzyılın ikinci yarısından sonra elektronistagmografinin klinik çalışmalara girmesi ile diabetin vestibüler sisteme olan etkileri üzerinde incelemeler artmıştır. Ancak bu konuda yapılan çalışmaların, literatür tarandığında yine de yetersiz olduğu görülmektedir.

Biz de çalışmamızda, özellikle diabetin vestibüler komplikasyonlarına eğilerek kronik diabetli 24 hasta üzerinde elektronistagmografi ve saf ses odimetri ile, diabete bağlı labirent disfonksiyonunu araştırdık.

Diabette kaide olarak bilateral, simetrik ve hafif derecelerde başlayarak hastanın dikkatinden kaçan fakat hastalık ilerledikçe belirginleşen bir işitme kaybı mevcuttur. Bu işitme kaybı bütün frekansları, özellikle yüksek tonları tutan kayıp şeklindedir¹¹.

Axelsson ve Fagerberg, 99 diabetli hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarda hastaları 16-30, 30-39, 40-60 yaş gruplarına ayırmışlardır. 50 yaş altında seyrek olan işitme kaybı, bu sınırdan sonra süratle artmaktadır⁴.

Diabet süresi ile işitme kaybı arasındaki ilgi de birçok araştırmacının dikkatini çekmiş ve işitme kaybının hastalığın süresine uygun olarak arttığını kaydetmişlerdir^{4,16,17} 18,20,31,35.

Vaka serimizde, odiolejik testlerde işitme kaybı bulunan hastaların yaş ve diabet süresine göre dağılımı tablo 3 ve tablo 4'te gösterilmiştir.

YAŞ GRUPLARI	HASTA SAYISI	ODİOLOJİK İŞİTME	İŞİTME KAYBI
		KAYBI	ORANI
20-30	11	3	% 27
31-40	7	6	% 86
41-50	3	3	% 100
51+	3	3	% 100

Tablo 3: Yaş ile işitme kaybı arasındaki ilişki

DİABET SÜRESİ	HASTA SAYISI	ODİOLOJİK İŞİTME	İŞİTME KAYBI
		KAYBI	ORANI
5-10	12	5	% 42
11-20	9	7	% 78
20+	3	3	% 100

Tablo4 : Diabet süresi ile işitme kaybı arasındaki ilişki

Tablolarda görüldüğü gibi işitme kaybı, yaş ve diabet süresi ile ilgili olarak artmaktadır. Genellikle konuşma frekanslarında işitme normal sınırlarda bulunmasına rağmen, özellikle 40 yaş üzerindeki hastalarda daha belirgin olmak üzere yüksek frekansları tutan işitme kaybı tespit ettik. Ancak işitme kaybının presbiakuzi ile ayırımı oldukça güçtür. Profazio ve Baravelli, ileri yaşlardaki diabetlilerde görülen işitme kayıplarının presbiakuziden ayrı olduğunu göstermişlerdir²⁸.

Vaka serimizde, işitme kaybı ile beraber vestibüler bozukluk 12 hastada tespit edildi (% 50). İşitme kaybı olmaksızın izole vestibüler organ lezyonu elektronistagmografi ile 6 hastada (% 25), sadece işitme kaybı 3 hastada (% 12,5) belirlendi. Kokleo-vestibüler fonksiyonlar, kulağında dolgunluk şikayeti ile başvuran 3 hastada (% 12,5) normal idi. Bu bulgular bize sıklıkla koklea ve vestibülün birlikte tutulduğunu düşündürmektedir. Ancak literatürde diabette vestibüler sistemin bozulmadığı, patolojinin daha çok koklear sistemde yerleştiği Costa⁷, Jorgensen ve Buch²⁰, Zelenka ve Kozak³⁵ tarafından bildirilmiştir. Bu durum işitme kayıplarının genellikle yavaş ilerlediğinden geç farkına varılması, aksine vertigonun hastalar tarafından kolayca hatırlanabilmesi ile açıklanabilir.

Aanta ve Lehtonen, insülin ile tedavi edilen, hiçbir koklea-vestibüler semptom vermeyen, ortalama yaşı 34 olan 24 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada %50 vakada vestibüler patoloji saptamışlardır. Bu hastalarda işitme kaybının da görülmemesi, vestibüler sistemin diabetin getirdiği metabo-

lik ve strüktürel değişikliklere daha duyarlı olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmada, vestibüler patolojinin periferik tipte olduğu ve ortalama 12 yıl süren diabet sonrası ortaya çıktığı görülmektedir¹. Biz de çalışmamızda ,elektronistagmografi ile vestibüler patoloji gösterilen 18 hastanın 12'sinde odiojik işitme kaybı tespit ettik. 15 işitme kaybı tespit edilen hastanın 3'ünde vestibüler sistem normal olarak bulundu (% 20). Bu bulgular kokleo- vestibüler patolojinin genellikle birlikte görüldüğünü desteklemektedir.

Bir kısım araştırmacılar²⁰, subjektif şikayetlerle vestibüler testler arasında ilgi bulamamışlardır. Çalışmamızda vestibüler semptomları olan tüm hastalarda elektronistagmografi ile vestibüler patoloji de belirlenmiştir.

Diabetik mikroanjiopati; retinopati, nefropati ve nöropati triadı olarak ifade edilmektedir¹. Mikroanjiopatinin metabolik bozukluğa bağlı sekonder bir olay olduğu henüz kesinlik kazanmış bir açıklama değildir⁶. Yapılan çeşitli çalışmalarda vestibüler bozukluklarla diabetin diğer komplikasyonları arasında korelasyon bulunmadığı bildirilmiştir^{1,11}. Bizim çalışmamızda işitme kaybı ve vestibüler patoloji tespit edilen 21 vakanın ancak 8'inde (% 38) retinopati, nöropati ve nefropati saptanamamıştır.

Retinopatisi olan 11 hastanın hepsinde labirenter disfonksiyon saptadık. Bu bulgu, bize retina ve labirent arterlerinin benzerliği dolayısı ile diabette ortaya çıkan mikroanjiopatinin, iç kulakta da yerleşerek fonksiyon bozukluğu yaptığı kanaatını vermektedir.

Diabetik nefropati oranı değişik istatistiklere göre %5-44 arasında değişmektedir.Nefropatili 5 hastamızın hepsinde kokleo-vestibüler patoloji saptanmıştır. Semptomatik distal simetrik polinöropati diabetli hastaların % 25'inde mevcuttur ancak elektrofizyolojik olarak anormal periferik sinir fonksiyonu tüm geç dönem diabetlilerde elde edilmektedir⁶. İzole tek veya multipl mononöropatiler de diabetin seyri sırasında ortaya çıkabilir.Kafa çiftlerinden sıklıkla okulomotor ve fasial siniri ayrıca sekizinci siniri de tutabilen bu mononöropatilerde vasküler lezyon mevcuttur ve olay iskemik bir nöropati şeklinde gelişmektedir²⁰.Bizim serimizde diabetik nöropati tespit edilen 9 hastanın 8'inde labirenter disfonksiyon mevcuttu.Labirenter disfonksiyon göstermeyen ,tüm serideki 3 hastada bu komplikasyonlardan hiçbirine rastlanmamıştı.O halde labirenter disfonksiyon gösteren hastalarda genellikle,diabeten geç komplikasyonu olarak kabul edilen retinopati,nefropati ve nöropati de birlikte bulunmaktadır.

İşitme kaybı genellikle yavaş ilerlediğinden ,başlangıç zamanı belirlenemedi.Ancak vertigo şikayeti ile başvuran ve elektronistagmografi ile vestibüler patoloji saptanan hastaların tümü, bu semptomun,hastalıklarının son 2 yılında ortaya çıktığını tanımladılar.Vestibüler sistem patolojili hastaların ortalama yaşı 35 ve ortalama diabet süresi 14 yıl olarak belirlendi.Bu bulgular, bize,vestibüler sistem patolojilerinin yaş ve diabetin süresi ile ilgili olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir.

S O N U Ç

1- Manifest diabetli,subjektif oto-nörolojik yakınmaları olan olguların % 63'ünde işitme kaybı ve % 75'inde vestibüler sistem patolojisi,saf ses odimetri ve elektronistagmografi ile tespit edilmiştir.

2- Kokleo-vestibüler patolojiler hastalığın süresi ve hastanın yaşı ile ilgili olarak ortaya çıkmaktadır.

3- Labirent disfonksiyonu tespit edilen hastalarda genellikle diabetin geç komplikasyonlarından diabetik nöropati,retinopati ve nefropati de görülmektedir.

4- Labirentin koklear ve vestibüler kısmı yaklaşık aynı oranlarda hastalığa tutulmaktadır.

5- İşitme kayıpları,bilateral,simetrik,yavaş ilerleyip geç farkedilen ve yüksek frekanslarda belirgin nöro-sensoriyel tiptedir.

6- Elektronistagmografi ile birlikte yapılan çift ısı- lı kalorik test,vestibüler sistemin tetkik edilmesinde en objektif ve değerli yöntemdir.

Ö Z E T

1983-1984 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Ana Bilim Dalı'na oto-nörolojik semptomlar ile müracaat eden manifest diabetli 24 vakaya çift ısıllı kalorik test uygulanmış ve elektronistagmografi ile elde edilen sonuçlar, nistagmus süresi yönünden incelenmiştir.

Vakaların % 63'ünde saf ses odimetrisi ile işitme kaybı ve %75'inde elektronistagmografi ile kanal parezisi, yön egemenliği ve karma durum şeklinde labirenter disfonksiyon tespit edilmiştir.

İşitme kayıpları; bilateral, simetrik, yavaş ilerleyip geç farkedilen ve yüksek frekanslarda belirgin nöro-sensoriyel tiptedir.

Bulguların yaş, diabet süresi ve diğer diabetik mikroangiopati komplikasyonları ile karşılaştırması yapılmıştır. Buna göre; labirenter disfonksiyon, hastalığın süresi ve hastanın yaşı ile ilgili olarak ortaya çıkmaktadır ve diabetin geç komplikasyonlarından diabetik retinopati, nöropati ve nefropati ile birlikte görülmektedir.

K A Y N A K L A R

1. Aaanta,E., Lehtonen,A. : Electronystagmographic findings in insulin-dependent diabetics. Acta Otolaryngol.,91:15,1981.
2. Anson,J.B.: The vestibuler system. Arch Otolaryngol, 85:479,1967.
- 3.Aschan,G.,Bergstedt,M.J.,Stahle,J.: Nystagmography. Acta Otolaryngol. Suppl.,129,1956.
- 4.Axelsson,A.,Fagerberg,E.S.:Auditory function in diabetes. Acta Otolaryngol, 66:49,1963.
5. Erodal,A.: Anatomic observations on vestibular nuclei with special reference to their relations to spinal cords and cerebellum. Acta Otolaryngol,85:517,1967.
- 6.Clemens,E.Jr.: Diabetic neuropathy. Diabetes,28:604,1979
- 7.Costa,O.A.: Inner ear pathology in experimental diabekes. Laryngoscope,77:68,1967.
8. Dohlman,G.F.: The shape and the function of cupula. J. Laryngol Otology,83:43,1969.
- 9.Eliasson,S.G.: Nerve conduction changes in experimental diabetes. J.6lin invest. 43:2353,1964.
- 10.Engstrom,H.,Ades,H.,Hawkins,J.: J.of Acoust.Soc.Amer., 34:1356,1962.
- 11.Gladney,J.H.,Shepherd,D.C.: Labyrinthine dysfunction in latent and early manifest diabetes. Ann Otol., 79:984,1970.

12. Hinchcliffe, R.: Neuro-otology, Scientific foundations of Otolaryngology, Chicago, Year Book Medical Publishers, 1976.
13. Hood, J.D.: ENG; J. Laryngol Otol., 82:67, 1968.
14. Johnsson, L.G.: Cochlear blood vessel pattern in the human foetus. Ann. Otol. Laryngol., 81:22, 1972.
15. Johnsson, L.G., Hawkins, E.J.: Vascular changes in human inner ear associated with aging. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 81:364, 1972.
16. Jorgensen, M.B.: Changes of aging in the inner ear. Arch. Otolaryn., 74:164, 1961.
17. Jorgensen, M.B.: The inner ear in Diabetes mellitus. Arch. Otolaryngol., 74:373, 1961.
18. Jorgensen, M.B.: Changes of aging in the inner ear and the inner ear in diabetes mellitus. Acta Otol. Suppl. 188:125, 1963.
19. Jorgensen, M.B.: Influence of the maternal diabetes on the inner ear of the foetus. Acta Otolaryngol., 80:218, 1967.
20. Jorgensen, M.B.; Buch, N.H.: Studies on inner ear function and cranial nerves in diabetes. Acta Otolaryngol., 53:350 1961.
21. Lindeman, H.: Regional differences in structure of the vestibular sensory regions. J. Laryngol. Otol., 83:1, 1969.
22. Locke, S.: Diabetes and the nervous system. Med. Clin. N. Amer., 49:1081, 1965.
23. Makishima, K., Tanaka, K.: Pathological changes of the inner ear and ventral auditory pathways in diabetics. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 80:218, 1971.
24. Matson, R.E., Creston, J.E.: Vascular supply of the inner ear. Arch. Otolaryngol., 78:160, 1963.

25. Naufal, R.M., Schuknecht, H.F.: Vestibular, facial and oculo motor neuropathy in diabetes mellitus. Arch. Otolaryngol., 96:468, 1972.
26. Nomura, I., Gacek, R., Belogh, K.: Efferent innervation of vestibular labyrinthine. Arch. Otolaryngol., 81:335, 1965.
27. Perlman, H.B., Kimura, R.S.: Observations of the living blood vessels of the cochlea. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 64:1176, 1955.
28. Profazio, A., Baravelli, P.: La funzione uditiva nel diabete. Oto. Rino. Laring. Ital., 28:103, 1959.
29. Rosen, S., Olin, P.: Hearing loss and coronary heart disease. Arch. Otol., 82:236, 1965.
30. Rosen, S., Olin, P.: Dietary prevention of hearing loss. Arch. Otol., 70:242, 1970.
31. Rosen, Z., Davis, E.: Microangiopathy in diabetics with hearing disorders. Eye, Ear, Nose Monthly, 50:479, 1971.
32. Save-Soderberg, J., Angervall, L., Fagerberg, S.E.: Microangiopathy in young diabetic man. Diabetologica, 2:331, 1966.
33. Schuknecht, H.F.: The effect of aging on the cochlea, Sensorineural hearing processes and disorders, Graham A.B.L.B. Co. 1967.
34. Takuya, Uemura ve ark.: Neuro-otological examination. Igaku Shoin Ltd., Tokyo, 1971.
35. Zelenka, J., Kozak, P.: Disorders in blood supply of the inner ear, as early symptom of diabetic angiopathy. J. Laryngol. Otol., 79:314, 1965.