

ARAŞTIRMA / RESEARCH

Tinituslu Hastalarda Serum Vitamin B12 Düzeylerinin İncelenmesiErsin AKÇAM ¹, Özge PINARBAŞLI AKÇAM ², Soner TAŞAR ³¹ Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Afyonkarahisar, Türkiye. ORCID: 0000-0001-5221-6071² Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Afyonkarahisar, Türkiye. ORCID: 0000-0001-6235-7134³ Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Afyonkarahisar, Türkiye. ORCID: 0000-0002-0818-8584**ÖZET**

Amaç: Bu çalışmanın amacı tinnitus olan hastaların serum vitamin B12 düzeylerini belirlemek ve vitamin B12 eksikliği ile tinnitus arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 50 hastayı (yaş ortalaması: 49,98 S.D.:18,02; 25 kadın 25 erkek) ve kulak patolojisi olmayan 40 sağlıklı gönüllüyü (20 kadın, 20 erkek) değerlendirdik. Tüm hasta ve kontrol grubunda genel fizik muayene sonrası laboratuvar kan analizleri ve odyolojik değerlendirmeler yapıldı. Serum vitamin B12 düzeyi 180 pg/ml altında olan hastalar, vitamin B12 eksikliği olarak değerlendirilmeye alındı. Hasta grubuna odyometrik inceleme yapıldı ve her iki kulakta 500-4000 Hz ortalama işitme değerleri hesaplandı.

Bulgular: Hasta grubunda tinnitusun %52 oranında (%28 sağ, %24 sol) tek taraflı olduğu tespit edildi. %48 oranında ise çift taraflı olduğu tespit edildi. Tinnituslu olan hastaların 16'sı düşük, 34'ü normal vitamin B12 düzeylerine sahipti. Kontrol grubunda ise vitamin B12 düzeyleri 4 kişide düşük, 36 kişide normal seviyede tespit edildi. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (p=0,02).

Sonuç: Bu çalışma, serum vitamin B12 eksikliğinin tinnitus fizyopatolojisinde rolü olabileceğini göstermektedir. Tinnitus etyolojisi oldukça değişken olması sebebiyle, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Etiyoloji, odyometri, tinnitus, vitamin B12.

Examination of Serum Vitamin B12 Levels in Patients with Tinnitus**ABSTRACT**

Objective: This study aims to determine serum vitamin B12 levels in patients with tinnitus and to examine the relationship between vitamin B12 deficiency and tinnitus.

Material and Methods: In this study, we evaluated 50 patients (mean age: 49.98, S.D.: 18.02; 25 women, 25 men) and 50 healthy volunteers (25 women, 25 men) without ear pathology. After general physical examination, laboratory blood analyses and audiological evaluations were performed in all patient and control groups. Patients with serum vitamin B12 levels below 180 pg/mL were assessed as having a, vitamin B12 deficiency. Audiometric examinations were performed on the patient group, and average hearing values for frequencies ranging from 500 to 4000 Hz in both ears were calculated.

Results: In the patient group, tinnitus was found to be unilateral in 52% of cases (28% on the right, 24% on the left) and bilateral in 48% of cases. Among patients with tinnitus, 16 had low vitamin B12 levels, while 34 had normal vitamin B12 levels. In the control group, vitamin B12 levels were low in 4 individuals and normal in 36 individuals. A statistically significant difference was found between the vitamin B12 levels of the control group and the patient group (p=0.02).

Conclusion: This study shows that serum vitamin B12 deficiency may have a role in the pathophysiology of tinnitus. Since the etiology of tinnitus is quite variable, more studies are needed.

Keywords: Etiology, audiometry, tinnitus, vitamin B12.

1. Giriş

Tinnitus, dış uyaran yokluğunda herhangi bir sesin algılanması olarak tanımlanabilir. Tinnitus, ayrıca sinir sisteminde ya da kokleadaki rezonans veya mekanik aktivite ile eşleşmeyen sesin algılanması olarak tanımlanabilir (1). Tinnitusun semptomları arasında kulaklarda çınlama ve uğultu bulunur. Tinnitus, bazen baş ve boyun bölgesinde akustik enerji sağlanmasıyla, örneğin vasküler anormallikler, miyoklonik nöbetler, temporomandibuler eklemden gözlenen krepitasyonlar gibi, belirli bir donanımın kullanımından bağımsız olarak ikinci bir kişi tarafından tespit edilebilir (2,3). Buna objektif tinnitus denir. Subjektif tinnitus ise, koklea, beyin sapı veya daha yüksek merkezlerdeki bir kaynaktan veya bir tetikleyiciden kaynaklanan ve saptanabilir bir akustik jeneratörü olmayan hayali bir işitsel algıdır (4). Tinnitus veya kulaktaki gürültü, otoloji ve tıptaki en zorlu problemlerden biridir. Tinnitusun, duyuşal yoldaki anormal tahrişin neden olduğu işitsel

sinir boyunca beyne sürekli bir otoakustik deşarj akışının sonucu olabileceği düşünülmektedir (5). Kulağa hiçbir ses ulaşmamasına rağmen, kendiliğinden oluşan sinir deşarjı, hastanın yanlış bir ses hissi yaşamasına neden olabilir. Tinnitus, dış dünyadan ziyade kişinin kendi içinde ortaya çıkan algılanan sesleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Hemen hemen herkes geçici ve aralıklı olarak hafif tinnituslar yaşasa da, sürekli tinnituslar anormaldir, ancak olağan dışı değildir.

Tinnitus, primer veya sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer tinnitus, sensörinöral işitme kaybı ile birlikte olabilen veya bunla ilişkisi olmayıp idiyopatik olabilen kulak çınlamasını tanımlamak için kullanılır. Sekonder tinnitus, sensörinöral işitme kaybı dışında altta yatan belirli bir organik durumla ilişkili kulak çınlamasını tanımlamak için kullanılır (6). Patolojik mekanizmalar ve klinik özellikler hala tam olarak anlaşılamamıştır. Tinnitusun prevalansı çeşitli kaynaklarda %2-

Geliş Tarihi/Received: 03.02.2025, Kabul Tarihi/Accepted: 14.07.2025

Sorumlu Yazar:

Ersin AKÇAM, Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Afyonkarahisar, Türkiye.

E-posta: ersin_akcam@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-5221-6071

Makale herhangi bir bilimsel etkinlikte sunulmamıştır.

32 arasında rapor edilmiştir (1). Kulak çınlamasına işitme kaybı eşlik etmektedir. Ayrıca işitme kaybı tinnitus olasılığının artmasına yol açmaktadır. Çınlama, uykusuzluk, konsantrasyon bozukluğu ve yaşam kalitesinin azalması gibi önemli sorunlara neden olabilen can sıkıcı bir hastalıktır. Farmakoterapi, bilişsel davranışçı terapi, müzik terapisi ve masaj terapisi gibi tinnitus tipleri için önerilen farklı tedaviler vardır (7). Bu tedavilerin başarı oranı hastalığın şiddetine ve hastanın durumuna bağlıdır. Tinnitus yönetiminde rol oynadığı iddia edilen yeni ilaçlar sıklıkla ortaya çıkmaktadır. 1980'den önce akustik terapi Vernon ve Schleuning tarafından "maskeleme terapisi" olarak uygulanmaktaydı ancak yaygın olarak kullanılmamaktaydı. 1980'lerin sonlarında Jastreboff'un nöro-fizyolojik tinnitus modeline dayanan akustik terapiye bilişsel terapi de eklendi. Tinnitus retraining terapisi olarak bilinen bu strateji özellikle ABD'de popüler hale geldi (8). Bu, hastayı tinnitus ve kulağa bağlı bir ses jeneratöründen gelen ses uyarımına uyarlayarak rahatsızlığı azaltmayı amaçlayan bir tinnitus tedavi yöntemidir. Tinnitusun günlük yaşamı ne kadar etkilediğine dair bir anket kullanılarak yapılan bir araştırmada, bu tedavinin %69-%96 oranında iyileşme sağladığı bulunmuştur (9). Bununla birlikte bu tedavi hem hasta hem de doktor açısından önemli zaman ve çaba gerektirir. Çınlamanın oluşmasında etkili olabilecek bileşiklerden biri vitamin B12'dir (10). Bu nedenle vitamin B12 kullanımı bazı çalışmalarda tinnitus tedavisinde kullanılan yöntemlerden biri olarak tanıtılmıştır. Tinnitusun kesin mekanizması hala tam olarak anlaşılmamışsa da, en çok kabul gören, tinnitusun subkortikal bir algı olduğunu ve periferdeki zayıf nöral aktivitenin işlenmesinden kaynaklandığını vurgulayan Jastreboff'un ünlü nörofizyolojik modelidir (8). Genellikle tinnitus ile ilgili nöral aktivite, subkortikal işitsel yollarda işleme tabi tutulur ve sonunda bilinç düzeyinde ses olarak algılanır. Tinnitusun ses yüksekliği ve perdesi subkortikal sinyal tespitinden sonra temporal lobun korteksine gelen elektriksel aktivitenin gücüne bağlıdır.

Tinnitusun prevelansı çeşitli kaynaklarda %2-32 arasında rapor edilmiştir (1). Tinnitus, erkeklerde kadınlara göre daha yaygın olarak görülmektedir. Görülme sıklığı yaş ile giderek artmaktadır. Tinnitus prevelansı 70 yaşına kadar yaşla birlikte artar (11). Bu semptom odyolojik problemi olan kişilerde daha sık görülür, ancak tinnitus normal işitmeye sahip hastalarda da ortaya çıkabilir. Literatürde bir çalışmada burun tıkanıklığı veya otolojik hastalık öyküsü olmayan 267 normal yaşlı hastayı incelemiş ve %24'ünde tinnitus saptanmıştır (12). Başka bir çalışmada, işitme kaybından şikâyet eden hastaların %75'inin tinnitsu bildirdiğini bulunmuştur (13,14). Yine başka bir çalışmada, otosklerozlu hastaların %80'inde tinnitus vardır ve akustik nöromali 500 ardışık hastanın %83'ünde tinnitus bildirilmiştir (15,16). Tinnitusa pek çok vakada işitme kaybı eşlik etmektedir. Ayrıca, işitme kaybı derecesi arttıkça tinnitusun görülme sıklığı da artmaktadır (4). Vitamin B12, özellikle hücre büyümesi ve DNA sentezinde rol oynayan önemli bir ko-enzimdir. Vitamin B12 temel myelin protein sentezinde rol oynayan önemli bir ko-faktördür. Vitamin B12 eksikliği aksonal dejenerasyon, demyelinizasyon ve sonucunda nöron ölümü ile ilişkilidir (17). Tinnitus etiyolojisi hala net olmadığı için bugüne kadar tinnitus için umut verici bir tedavi bulunamamıştır. Tinnitus oluşumu işitsel sisteme ve komşu anatomik bölgelere bağlanmıştır. Mevcut fikir birliği, tinnitusun işitsel sistemdeki anormal nöral aktiviteden kaynaklandığı, genellikle uyarıcı nitelikte olduğu yönündedir (8). Vitamin B12 eksikliği nöropatisinde rol oynadığına inanılan mekanizmalardan biri, merkezi sinir sistemindeki hipometilasyondur. Koklear fonksiyon, yeterli vasküler beslenmeye ve sinir dokusunun normal çalışmasına bağlıdır. Vitamin B12 eksikliği, koklear sinirdeki nöronların demyelinizasyonuna neden olarak işitme kaybına neden olabilir (18-20).

Koklear fonksiyon, damarların ve sinir dokusunun normal işleyişine bağlıdır. Homosistein, vitamin B12, Folat veya her ikisinin eksikliğinde yükselmektedir. Homosisteinin vasküler bir toksin ve ayrıca nörotoksin olduğuna inanılmaktadır (10). Elektrofizyolojik çalışmalarda vitamin B12 eksikliğinde, sensörimotor aksonopatide ve santral iletimde artış gösterilmiştir (19). Vitamin B12 eksikliği, işitme kaybıyla sonuçlanan koklear sinirde demyelinizasyona neden olabilir (20,21). Ayrıca, vitamin B12 eksikliği, stria vaskülarisin mikrodolaşımının yok edilmesi ile ilişkilidir. Bu da işitme kaybı ve tinnitus ile sonuçlanan endokoklear potansiyelin azalmasına neden olabilir (10).

Vitamin B12'nin tinnitus üzerindeki rolü üzerine çok az araştırma yapılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle bu çalışmada vitamin B12 eksikliği ve tinnitus arasındaki ilişkiyi anlamaya çalıştık.

2. Gereç ve Yöntem

2.1. Araştırmının Tipi, Evren ve Örneklemi

Retrospektif vaka-kontrol araştırma türüdür. Bu çalışmaya, hastanemiz Kulak Burun Boğaz kliniğine 1 Mart 2022-31 Mart 2023 tarihleri arasında en az 6 aydır tinnitus şikayeti ile başvurmuş, yaş aralığı 18-80 olan, cinsiyet ayrımı olmaksızın ve iletişim becerilerini engelleyecek düzeyde nörolojik veya fiziksel bir rahatsızlıkları bulunmayan 50 hasta (25 erkek, 25 kadın) ve kulak patolojisi olmayan, işitmesi normal değerlerde olan, yaş aralığı 18-80 olan, cinsiyet ayrımı olmaksızın ve iletişim becerilerini engelleyecek düzeyde nörolojik veya fiziksel bir rahatsızlıkları bulunmayan 40 kontrol grubu (20 erkek, 20 kadın) dahil edildi. Ayrıntılı bir tıbbi öykünün ardından; pulsatil tinnitüsü olan hastalar veya otolojik sorunlara neden olabilecek kalp anomalisi bulunan hastalar kafa travması geçirmiş olan, kronik otitis media öyküsü olan, ailesel işitme kaybı öyküsü olan ve gürültüye bağlı işitme kaybı olan, ototoksik ilaç kullanımı öyküsü olan, diğer sistemik hastalığı (kalp yetmezliği, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kor pulmonale, karaciğer veya böbrek yetmezliği, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı) ve sigara kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Rutin otolojik ve odyolojik muayene tüm hastalarda yapıldı. Retrokoklear işitme kaybı şüphesi olanlara Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve/veya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yapıldı. Odyometri ve yüksek frekans odyometri, tüm hasta ve kontrol grubuna uygulandı. Odyometrik değerlendirme ISO 9001 standartlarına uygun kalibre edilmiş, ses geçirmez bir AC 40 Odyometri Kabini kullanılarak yapıldı. Hava iletimi için 250-20000 Hz. kemik iletimi için 500-4000 Hz. frekans aralıkları test edildi. Normal işitme eşiği, 250-8000 Hz. frekans aralığında 0-20 dB olarak belirlendi (20). Gece açlığı sonrası kan örnekleri alınarak serum vitamin B12 düzeyleri değerlendirildi. Bu işlem için Beckman Coulter UniCel Dxl 800 Immunoassay analiz cihazı (normal değerler; 180-940 pg/mL) kullanıldı. Serum kobalamin düzeyi 180 pg/mL altında olan vakalar vitamin B12 eksikliği olarak kabul edildi (22).

2.2. Araştırma Zamanı

Araştırma için 01.03.2022-31.03.2023 tarihleri arası değerlendirmeye alınmıştır.

2.3. Araştırmının Uygulanması

2.3.1. Araştırma Verilerinin Toplanması

Hastanemiz arşiv sistemi taranarak, belirtilen kriterlere uygun hasta ve kontrol grubu oluşturuldu. Toplam 50 hasta ve 40 kontrol grubu oluşturuldu. Bu gruplara yönelik çalışmamız için bakılması gereken gerekli işitme ve kan analizleri değerlendirildi. Kontrol grubunu hastanemizde rutin sağlık taraması için polikliniğimize başvuran sağlık personelleri oluşturuyordu. Tüm

hasta ve kontrol grubuna odyolojik muayene, işitme testi ve vitamin B12 içeren kan analizleri yapılmıştır.

2.3.2. Araştırma Verilerinin Analizi

Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v.22.0 programı kullanılmıştır. Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler kategorik veriler için yüzde dağılımlar şeklinde, sürekli veriler için aritmetik ortalama, standart sapma ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası ortalama karşılaştırırken öncelikle normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Kategori sayısı iki olan grupların ortancaları karşılaştırılırken normal dağılıma uymayanlarda Mann Whitney U testi kategori sayısı ikiden fazla olan grupların ortancaları karşılaştırılırken Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin yüzde dağılımlarını karşılaştırırken Ki Kare testi kullanılmıştır.

Etki büyüklükleri; Kruskal Wallis için eta-kare (η^2) ve Ki-kare testi için Cramér's V ve Student's t testi için d kullanıldı hesaplandı. Verilerin analizinde $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

2.4. Araştırmanın Etik Yönü

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.10.2024 tarih ve 2024/8 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

3. Bulgular

Çalışmaya katılanlardan hasta grubunun yaş ortalaması $49,98 \pm 18,02$, kontrol grubunun $48,86 \pm 17,12$ bulunmuştur. Hem hasta hem kontrol grubunun %50'si kadın idi. Gruplar yaş ve cinsiyet açısından benzerdi ($p > 0,05$). Hasta grubunun süresi 6 aydan 5 yıla kadar uzayan tinnitus şikâyeti mevcuttu. Hasta grubunda tinnitüsü sağ tarafta olanların oranı %28, sol tarafta olanların oranı %24, bilateral olanların oranı %48 bulunmuştur.

Hasta grubunun %32'sinde vitamin B12 düzeyi normal değerler altında tespit edildi ($< 180 \text{ pg/mL}$). %68'inde normal değerlerde tespit edildi. Kontrol grubunun %10'unda vitamin B12 düzeyleri düşük seviyede, %90'ında normal seviyede tespit edildi. Tinnitus ile serum vitamin B12 seviyesi düşüklüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p = 0,025$) (Tablo 1).

Tablo 1. Tinnitus durumu ile vitamin B12 düzeyi arasındaki ilişki

			Tinnitus		Toplam	p^*	V^{**}
			Kontrol	Hasta			
			n	n			
B12 Vitamin Düzeyi	Düşük	n	4	16	20	0,025	0,263
		%	20	80	100		
	Normal	n	36	34	70		
		%	51,4	48,6	100		
Toplam		n	40	50	90		
		%	44,4	55,6	100		

n: Number

*Ki-kare

**Cramer's V

Cinsiyet ile tinnitus sahip olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p = 1,00$) (Tablo 2).

Tablo 2. Cinsiyet ile tinnitus sahip olma durumu arasındaki ilişki

			Tinnitus		Toplam	p^*	V^{**}
			Kontrol	Hasta			
			n	n			
Cinsiyet	Kadın	n	20	25	45	1,00	0,00
		%	44,4	55,6	100		
	Erkek	n	20	25	45		
		%	44,4	55,6	100		
Toplam		n	40	50	90		
		%	44,4	55,6	100		

n: Number

*Ki-Kare

**Cramer's V testi

Hasta grubunda 8 kişide normal işitme, 13 kişide çok hafif derecede işitme kaybı (25-40dB), 13 kişide hafif derecede işitme kaybı (40-55dB), 8 kişide orta derecede işitme kaybı (55-70dB), 6 kişide ileri derecede işitme kaybı (70-90dB) ve 2 kişide çok ileri derecede işitme kaybı ($> 90 \text{ dB}$) mevcuttu. İşitme kaybı derecesi ile serum vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0,511$) (Tablo 3).

Tablo 3. İşitme kaybı derecesi ile serum vitamin B12 düzeyi arasındaki ilişki

	İşitme kaybı derecesi	N	Ortanca	Sıralar ortalaması	p^*	η^{2**}
B12 Vitamin Düzeyi	Çok hafif	13	255,00	26,85	0,511	0,00
	Hafif	13	222,00	24,92		
	Normal	8	291,50	29,63		
	Orta	8	189,50	17,69		
	İleri	6	270,50	25,00		
	Çok ileri	2	310,50	36,75		

N: Number

*Kruskal Wallis

**eta kare

Hasta grubunda yaş ile vitamin B12 düzeyi arasına istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p = 0,890$). B vitamini düzeyi düşük olanların yaş ortalaması $50,50 \pm 16,94$ iken normal olanların yaş ortalaması $49,74 \pm 18,74$ bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta grubunda yaş ile vitamin B12 düzeyi arasındaki ilişki

Yaş		N	Ortalama	Standart Sapma	p^*	d
B12 Vitamin Düzeyi	Düşük	16	50,50	16,94	0,890	0,04
	Normal	34	49,74	18,74		

N: Number

*Student's T

4. Tartışma

Epidemiyolojik çalışmalar, erişkinlerde tinnitus prevalansının dünya nüfusunun yaklaşık %10 ile %15 arasında değiştiğini bildirmiştir (23,24). 2005-2008 yılları arasında incelenen 21-84 yaş arası 3000'den fazla yetişkin ile yapılan çalışmada, %10,6'sı en az orta şiddette veya uykuya dalmayı zorlaştıran tinnitus bildirmiştir (25).

Tinnitus, hastaların yaşam kalitesini etkileyebilecek yaygın bir şikâyettir. Nedeni genellikle bilinmemesine rağmen; tinnitus, kulak enfeksiyonu, kulak yolu ya da östaki tüpü tıkanıklığı, otoskleroz, labirentit, Meniere hastalığı gibi hastalıkların semptomu olabilir. Ayrıca, nörolojik bozukluklar, metabolik bozukluklar, psikiyatrik bozukluklar ve bazı ilaçların yan etkileri (örn. aspirin ve bazı antibiyotikler) tinnitus semptomlarına neden olabilir (1,11).

Tinnitus sıklıkla iki taraflı olmakla birlikte, sadece bir tarafta da ortaya çıkabilir. Bir çalışmada, tinnitus vakalarının %52'si bilateral, %37'si tek taraflı, %10'u kafatası içinde, %1'inde ise sesler kafanın dışından geliyormuş gibi algılanıyor olarak bildirilmiştir (20). Başka bir çalışmada, hastaların %43'ünde bilateral %57'sinde tek taraflı tinnitus olduğunu bildirmiştir (22). Bizim çalışmamızda ise hastaların %48'i bilateral, %52'si tek taraflı tinnitus mevcuttu. Metabolik bir eksiklik olan vitamin B12 eksikliği sonrası tinnitus şikâyetinin bilateral ya da kafatası içerisinde olması beklenen durumdur. Tek taraflı tinnitus şikâyeti olmasının en önemli nedeninin vitamin B12 eksikliğinde, koklear sinirde meydana gelen nöropatiden kaynaklandığı düşünülmektedir (18-20).

Tinnitusun periferik işitsel sistem, işitsel sinir ve koklea bozuklukları ile ilişkili olarak açıklamak için çeşitli teoriler ileriye sürülmüştür. Tinnitus mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Tinnitus işitsel organlarda anatomik ve/veya fonksiyonel değişikliklere dayandığı kabul edilir. Vitamin B12 eksikliği serebral, koroner ve periferik vasküler hastalıklar açısından bir risktir.

Vitamin B12 eksikliği nöropatisinde rol oynadığı düşünülen mekanizmalardan biri merkezi sinir sisteminde hipometilasyondur. B12'ye bağımlı enzim metiyonin sentazın inhibisyonu, S-adenozilhomosistein (SAM) oranında bir düşüşe neden olur (18). SAM eksikliği myelin kılıfındaki metilasyon reaksiyonlarını bozar. Homosisteinin metiyonine metilasyonu, hem metilkobalamin (B12 vitamininin aktif formu) hem de folik asidin (5-metiltetrahidrofolat) aktif formunu gerektirir. B12 vitamini eksikliği, nörotoksin ve vasküler toksin olan homosistein birikimine yol açar. Koklear fonksiyon, yeterli vasküler beslenmeye ve sinir dokusunun normal işleyişine bağlıdır. Vitamin B12 eksikliği aksonal dejenerasyon, demyelinizasyon ve apoptotik nöronal ölüm ile ilişkilidir. Homosistein, vasküler hastalık ve beyin atrofi için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (26). 11.9 mmol/L'nin üzerindeki homosistein konsantrasyonları, 8.6 mmol/L altındaki konsantrasyonlara kıyasla yaklaşık 3 kat daha yüksek beyaz madde hasarı riski ile ilişkilendirilmiştir (27). B12 vitamini eksikliği, koklear sinirdeki nöronların demyelinizasyonuna neden olabilir ve bu da işitme kaybı ve tinitusla sonuçlanabilir (19,21). Ek olarak, düşük B12 vitamini ve folat seviyeleri, endokoklear potansiyelin azalmasına ve işitme kaybına ve tinitusa neden olabilir (10). Bir çalışmada, folat eksikliğinin neden olduğu homosisteinemi ve prematüre işitme kaybı arasındaki ilişkinin, koklear homosistein metabolizmasının ve ilişkili oksidatif stresin bozulmasını içerdiğini gösterilmiştir (28). Elektrofizyolojik temele dayanan çalışmalarda; vitamin B12 eksikliğinde sensörinöral motor aksonopati olduğunu gösterilmiştir (4).

Bir çalışmada yaşları 60-71 arası olan 55 kadın ile yaptıkları bir çalışmaya dayanarak, vitamin B12 eksikliğinin yaşa bağlı işitme kaybında bir risk faktörü olabileceğini belirtmiştir (10). Başka bir çalışmada; yaşları 67-88 arasında olan bir grupta, işitme kaybı ile vitamin B12 arasında bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (29). Bizim çalışmamızda da benzer bir şekilde yaş ile vitamin B12 eksikliği arasında bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,890$).

Tinnitus ile vitamin B12 ilişkisini araştıran bir çalışmada vitamin B12 seviyesi tinituslu hastaların %63'ünde düşük olarak saptanmış (25). Başka bir çalışmada, tinitustan etkilenen hastalarda B12 vitamini eksikliğini ortaya çıkarılmıştır (17). Bizim çalışmamızda da ortalama serum vitamin B12 seviyesi tinitus grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p=0,025$). Tinnitus grubunda 16 (%32) hastada, kontrol grubunda 4 (%10) hastada vitamin B12 eksikliği saptandı. Fakat işitme kaybının derecesi ile serum vitamin B12 seviyeleri arasındaki korelasyon analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı değildi.

4.1. Sınırlılıklar

Bu çalışmanın tek merkez ile sınırlı kalması, tinnitus şiddetinin subjektif olarak ölçülmemesi, data sayısının limitli olması, çalışma grubunda işitme kayıplı tinitusluların olması ve tinnitusun işitme kaybından olabileceği araştırmanın kısıtlanmasına sebep olmuştur. Bu nedenle sonuçlar genellenemez.

5. Sonuç ve Öneriler

Bu çalışma doğrultusunda, vitamin B12 eksikliğinin tinituslu hastalarda sık karşılaşılan bir durum olduğu söylenebilir ve yazarlar, tinitus hastalarında serum vitamin B12 seviyelerinin

bakılmasını önermektedir. Ancak doğrudan bir ilişki kurmak ve doğrulamak için daha büyük gruplarla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. Alana Katkı

Tinnitus oluşmasını etkileyen pek çok faktör olduğu bilinmektedir. Vitamin B12 eksikliğinde tinnitus oluşma riski artabilir. Bu çalışmada tinitusu olan grupta B12 düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu sonuç, tinitusa yaklaşım açısından dikkat edilmesi gereken noktaların belirlenmesinde ışık tutacaktır.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Yazarlık Katkısı

Fikir/Kavram: EA, ÖPA, ST; Tasarım: EA, ÖPA, ST; Denetleme: EA, ÖPA, ST; Kaynak ve Fon Sağlama: EA, ÖPA, ST; Malzemeler: EA, ÖPA, ST; Veri Toplama ve/veya İşleme: EA, ÖPA, ST; Analiz/Yorum: EA, ÖPA, ST; Literatür Taraması: EA, ÖPA, ST; Makale Yazımı: EA, ÖPA, ST; Eleştirel İnceleme: EA, ÖPA, ST.

Finansal Destek

Araştırma için bütçe desteği alınmamıştır.

Kaynaklar

- Hoffman HJ. Epidemiology of tinnitus. In: Tinnitus: Theory and management. 2004:16-41.
- Lanting CP, de Kleine E, van Dijk P. Neural activity underlying tinnitus generation: results from PET and fMRI. *Hear Res.* 2009;255(1-2):1-13. doi:10.1016/j.heares.2009.06.009
- Edvall NK, Gunan E, Genitsaridi E, et al. Impact of Temporomandibular Joint Complaints on Tinnitus-Related Distress. *Front Neurosci.* 2019;13:879. doi:10.3389/fnins.2019.00879
- Hall CA. Function of vitamin B12 in the central nervous system as revealed by congenital defects. *Am J Hematol.* 1990 Jun;34(2):121-7. DOI: 10.1002/ajh.2830340208
- Sataloff RT, Roehm PC. Hearing loss. CRC Press; 2024.
- Tunkel DE, Bauer CA, Sun GH, et al. Clinical practice guideline: tinnitus. *Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 2014; 151(2): 1-40.
- Fujimoto C, Yamasoba T. Mitochondria-Targeted Antioxidants for Treatment of Hearing Loss: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel).* 2019 Apr 24;8(4):109. DOI: 10.3390/antiox8040109.
- Jastreboff PJ. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neurosci Res.* 1990 Aug;8(4):221-54. DOI: 10.1016/0168-0102(90)90031-9.
- McKinney CJ, Hazell JWP, Graham RL. An evaluation of the TRT method. In: Proceedings of the sixth international tinnitus seminar. London: Hyperacusis & Tinnitus Centre; 1999. p. 99-105.
- 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 Mar;69(3):564-71. DOI: 10.1093/ajcn/69.3.564.
- Coles RR. Epidemiology of tinnitus: (1) prevalence. *J Laryngol Otol Suppl.* 1984;9:7-15. DOI: 10.1017/s1755146300090041.
- Sataloff J, Sataloff RT, Lueneburg W. Tinnitus and vertigo in healthy senior citizens without a history of noise exposure. *Am J Otol.* 1987 Mar;8(2):87-9.
- Heller MF, Bergman M. Tinnitus aurium in normally hearing persons. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1953 Mar;62(1):73-83. DOI: 10.1177/000348945306200107.

14. Graham JM. Tinnitus in children with hearing loss. Ciba Found Symp. 1981;85:172-92. DOI: 10.1002/9780470720677.ch10.
15. Glasgold A, Altmann F. The effect of stapes surgery on tinnitus in otosclerosis. Laryngoscope. 1966 Sep;76(9):1524-32. DOI: 10.1002/lary.5540760904.
16. House JW, Brackmann DE. Tinnitus: surgical treatment. Ciba Found Symp. 1981;85:204-16. DOI: 10.1002/9780470720677.ch12.
17. 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 Mar-Apr;14(2):94-9. DOI: 10.1016/0196-0709(93)90046-a.
18. Weir DG, Scott JM. The biochemical basis of the neuropathy in cobalamin deficiency. Baillieres Clin Haematol. 1995 Sep;8(3):479-97. DOI: 10.1016/s0950-3536(05)80217-3.
19. Agamanolis DP, Victor M, Harris JW, Hines JD, Chester EM, Kark JA. An ultrastructural study of subacute combined degeneration of the spinal cord in vitamin B12-deficient rhesus monkeys. J Neuropathol Exp Neurol. 1978 May;37(3):273-99. DOI: 10.1097/00005072-197805000-00006
20. Krumholz A, Weiss HD, Goldstein PJ, Harris KC. Evoked responses in vitamin B12 deficiency. Ann Neurol. 1981 Apr;9(4):407-9. DOI: 10.1002/ana.410090417.
21. Hunter LL, Monson BB, Moore DR, Dhar S, Wright BA, Munro KJ et al. Extended high frequency hearing and speech perception implications in adults and children. Hear Res. 2020 Nov;397:107922. doi: 10.1016/j.heares.2020.107922.
22. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ*. 2014;349:g5226. Published 2014 Sep 4. doi:10.1136/bmj.g5226
23. Stouffer JL, Tyler RS. Characterization of tinnitus by tinnitus patients. J Speech Hear Disord. 1990 Aug;55(3):439-53. DOI: 10.1044/jshd.5503.439
24. Sindhusake D, Mitchell P, Newall P, Golding M, Rochtchina E, Rubin G. Prevalence and characteristics of tinnitus in older adults: the Blue Mountains Hearing Study. Int J Audiol. 2003 Jul;42(5):289-94. DOI: 10.3109/14992020309078348.
25. Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Huang GH, Klein BE, Klein R, Nieto FJ, et al. Tinnitus and its risk factors in the Beaver Dam offspring study. Int J Audiol. 2011 May;50(5):313-20. DOI: 10.3109/14992027.2010.551220.
26. Berkiten G, Yildirim G, Topaloglu I, Ugras H. Vitamin B12 levels in patients with tinnitus and effectiveness of vitamin B12 treatment on hearing threshold and tinnitus. B-ENT. 2013;9(2):111-6.
27. den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, Prins ND, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. Diabetologia. 2003 Dec;46(12):1604-10. DOI: 10.1007/s00125-003-1235-0.
28. Wright DW, Ritchie JC, Mullins RE, Kellermann AL, Denson DD. Steady-state serum concentrations of progesterone following continuous intravenous infusion in patients with acute moderate to severe traumatic brain injury. J Clin Pharmacol. 2005 Jun;45(6):640-8. DOI: 10.1177/0091270005276201.
29. Savage DG, Lindenbaum J. Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects. Baillieres Clin Haematol. 1995 Sep;8(3):657-78. DOI: 10.1016/s0950-3536(05)80225-2.