

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ ETEFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
I.KULAK-BURUN-BOĞAZ VE BAŞ-BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ
ŞEF: DOÇ. DR. SUAT TURGUT

AKUSTİK TRAVMAYA BAĞLI GELİŞEN ANİ İŞİTME KAYIPLARININ
ÖNLENMESİNDE TRİMETAZİDİN'İN ROLÜ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)

DR. M. ATILLA ŞAHİN
(UZMANLIK TEZİ)
İSTANBUL 2005

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Suat Turgut'a, Şef Muavinimiz Doç. Dr. Çetin Vural, tez danışmanım Op.Dr. İbrahim Ercan'a kendine has tarzları ve becerileri olan ve birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım Başasistanlarıma, başta bilime olan saygısı ve tezime olan yardımları nedeniyle Dr. İbrahim Sayın'a ve diğer asistan arkadaşlarıma, klinikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma, hayatın tüm zorluklarına rağmen bana her türlü eğitim ve öğrenim olanağını sunan ve beni hayata hazırlayan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. M.ATİLLA ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

Giriş	4-6
Kulak Anatomisi	7-18
İşitme Fizyolojisi	19-26
Kobay Kulağı Anatomisi	27-28
Ani İşitme Kaybı	29-35
Akustik Travma	35-39
Otoakustik Emülsiyonlar	40-46
Gereç-Yöntem	47-51
Bulgular	52-54
Tartışma	55-61
Sonuç	62
Kaynaklar	63-75

GİRİŞ

Ani işitme kaybı, üç günden daha kısa sürede ortaya çıkan ve birbirini takip eden üç frekansta 30 dB' den daha fazla sensorinöral işitme kaybı olarak tarif edilir.^{5,17,94,129,152}

İdiopatik ani işitme kaybı (AİK) otologlar için halen bir sorun olmayı sürdürmektedir. Etyolojisi tam olarak aydınlatılmadığı için değişik teoriler öne sürülmüştür. Bunlar arasında vasküler, viral ve otoimmün teorileri sayabiliriz.^{21,94,131,107} Her ne kadar aralarında vazodilatatörlerin, plazma genişleticilerinin, steroidlerin bulunduğu bir çok ilaç tedavide faydalı bulunmuşsa da, halen üzerinde fikir birliğine varılmış bir tedavi protokolü bulunmamaktadır.^{17,44,99,106,77,126}

En popüler etyolojik faktörlerden biri iç kulak kanlanmasıdır.^{21,38,61,83} İşitme kaybının ani olarak ortaya çıkması da kanlanma ile ilgili bir sorun olduğu lehine yorumlanmaktadır.^{18,27,107,129}

Ani işitme kaybı kendiliğinden de düzelme gösterebildiğinden gerçek sıklığı sanılanın çok üstündedir. AİK, nörosensöriyal işitme kayıplarının ortalama % 15' ini oluşturur. Genç ve orta yaşlılarda daha sıklıkla karşılaşılmakla beraber, her iki cinste ve her yaş gurubunda görülebilir.^{18,21} Vakaların %90 olguda işitme kaybı tek taraflıdır.

Hastalığın etyolojisinin çeşitliliği ve vakaların çoğunda sebebin kesin olarak ortaya konmaması değişik tedavi metodlarının uygulanmasına yol açmıştır. Etyolojik faktörün tespiti halinde ise tedavi nedene yönelik olacaktır.

Hastaların büyük bir çoğunluğunda, sonuç olarak iç kulakta bir oksijen yetersizliğinin söz konusu olduğu göz önüne alınırsa, tedavinin amacı iç kulaktaki mikrosirkülasyonun düzeltilmesi ve oksijen yetersizliğinin telafisi yönünde olmalıdır. Bu amaçla değişik tedavi yöntemleri tek veya bir kaç kombine edilerek kullanılmaktadır.

Etki mekanizması ve farmakodinamik özelliğinden dolayı, anti- iskemik ve sitoprotektif bir ajan olan trimetazidin (TMZ), başlangıçta anti-iskemik özelliğinden dolayı özellikle iskemik kalp hastalığında kullanılmıştır; daha sonra kulak burun boğaz alanında özellikle vasküler kaynaklı kokleovestibüler semptomları olan hastalarda (tinnitus, vertigo) kullanılmaya başlanmıştır.

Genel olarak TMZ'in koruyucu etkileri şu faktörlere bağlanabilir.

-Serbest oksijen radikalleri üretiminin inhibisyonu ve bunun sonucunda membran lipidlerinin peroksidasyonlarının azalması.⁹²

-İnorganik fosfat ve fosfo kreatinin salınımının azalması ve böylece ATP tasarrufu sağlanması.⁸¹

-Lipid peroksidasyonun bloke edilmesi³⁶ ve tercihli olarak eksojen glukozun kullanılması.⁹⁸

-Hücre içi asidozun sınırlandırılması.^{37,76}

-Mitokondrinin fonksiyonunun korunması^{76,124}; ayrıca, TMZ'nin hipoksi oluşturulmuş izole kalp hücrelerinde fizyolojik aktiviteyi koruduğu³⁷, muhtemelen iyon akışını değiştirerek hücre içi PH'ını düzenlediği ileri sürülmüştür.^{28,29} TMZ'nin, hücrelerin içinde aşırı Na⁺² ve Ca⁺² birikimini inhibe ederek ve K⁺ kaçışını engelleyerek intrasellüler ödemi önlediği bildirilmiştir.⁹¹

KBB alanında TMZ özellikle vasküler kaynaklı vertigo, tinnitus ve Meniere hastalığında 1978' den beri kullanılmaktadır. Trimetazidinin, kokleovestibüler sistemde sitoprotektif etkisini glutamatın aşırı sitümlasyonunun sekonder nörosensoriyal dokudaki zararlı etkilerini önlemekle yapmaktadır.¹¹ Bilindiği gibi glutamat, serebral, retinal ve kokleovestibüler sistemde sinir impulslarını iletiminde nörotransmitter olarak rol almaktadır. Glutamat koklea ve vestibülde tüy hücrelerinde nörotransmitter olarak bulunmaktadır. Ayrıca kokleada iç tüy hücrelerinde b, vestibüler sistemde ise bazal kısımlarda tip 1 afferent sinir uçlarında glutamat reseptörü bulunmaktadır. Sensörinöral travma, örneğin; iskemi, sinir dejenerasyonu, akustik ve toksik travma sinir ölümüne neden olan aşırı miktarda glutamat serbestleşmesine neden olmaktadır. Aşırı glutamat sekresyonu ise postsinaptik glutamik reseptörlere bağlanıp hücre içinde iyon dengesinde bozukluk, Ca⁺² birikimi, aşırı serbest radikallerin üretimi ve akut ödeme bağlı nöron kaybına neden olmaktadır. Glutamatın bu toksik etkisine bağlı olarak kokleovestibüler sistemdeki bozukluğa bağlı vertigo, tinnitus ve işitme kayıpları görülmektedir.¹¹

Litaratürde yapılan birçok araştırmaya göre TMZ'nin Meniere hastalığı, vasküler vertigo, tinnitus ve işitme kayıplarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.^{11,22,46,47,48,93}

Bu çalışmada akustik travmaya bağlı gelişebilecek ani işitme kayıplarında trimetazidin'in etkinliği 12 sıçan üzerinde otoakustik emülsiyon yöntemiyle değerlendirilmiştir.

KULAK ANATOMİSİ

İşitme ve dengenin periferik organı olan kulak, temporal kemik içine yerleşmiş, görevleri ve yapıları birbirinden farklı üç yapıdan oluşur. i) Dış kulak ii) Orta kulak iii) İç kulak. Dış kulak, kulağın kulak zarı dışında kalan kısmıdır ve aurikula ile dış kulak yolundan oluşur. Kulak zarı 3 tabakadan oluşur. Dış kulak yolunu medialden sınırlayan skuamöz hücre tabakası, orta kulağı lateralden sınırlayan mukoza tabakası ve bu ikisinin arasında yer alan fibröz tabaka.²

İç kulak petröz kemiğin derinliklerine yerleşmiştir. İşitme ve denge organlarını barındırır. Yuvarlak ve oval pencereler yolu ile orta kulak ile koklear ve vestibüler akuaduktuslar yolu ile kafa içi ile bağlantılıdır. Kemik ve zar olmak üzere iki kısımdan oluşur. Kemik kısmın çevresinde otik kapsül bulunur. Otik kapsül vücudun en sert kemiğidir.

İç kulak morfolojisinin anlaşılması içindeki zar yapılar ve çeşitli sıvılar nedeniyle zor olmuştur. Bu konudaki çalışmalar, geçen yüzyılın ortalarında başlamış ve bu yüzyılda hızlanmıştır. İç kulak morfolojisinin incelenmesinde en önemli adım, Alphonso Corti (1851)'nin bugün de kabul edilen metodolojisidir: Önce dış yapılar temizlenir ve hazırlanır, daha sonra radyal kesitler yapılır ve yapılar tanınmaya çalışılır.

Corti, koklear duktusu radyal keserek Corti organını tanımlamış ve bunları anatomik planlar halinde çizmiştir. Bu çizimlerin iç kulağın ince ayrıntılarını gayet net bir şekilde ortaya koyduğu bugün bile kabul edilmektedir. Corti'den sonra Reissner, Deiters, Bottcher, Claudius, Hensen ve özellikle Retzius kokleanın ayrıntılı çizimlerini yapmışlardır. Retzius'un çizimleri bugünkü mikroskopik çizimlerle hemen hemen aynıdır.

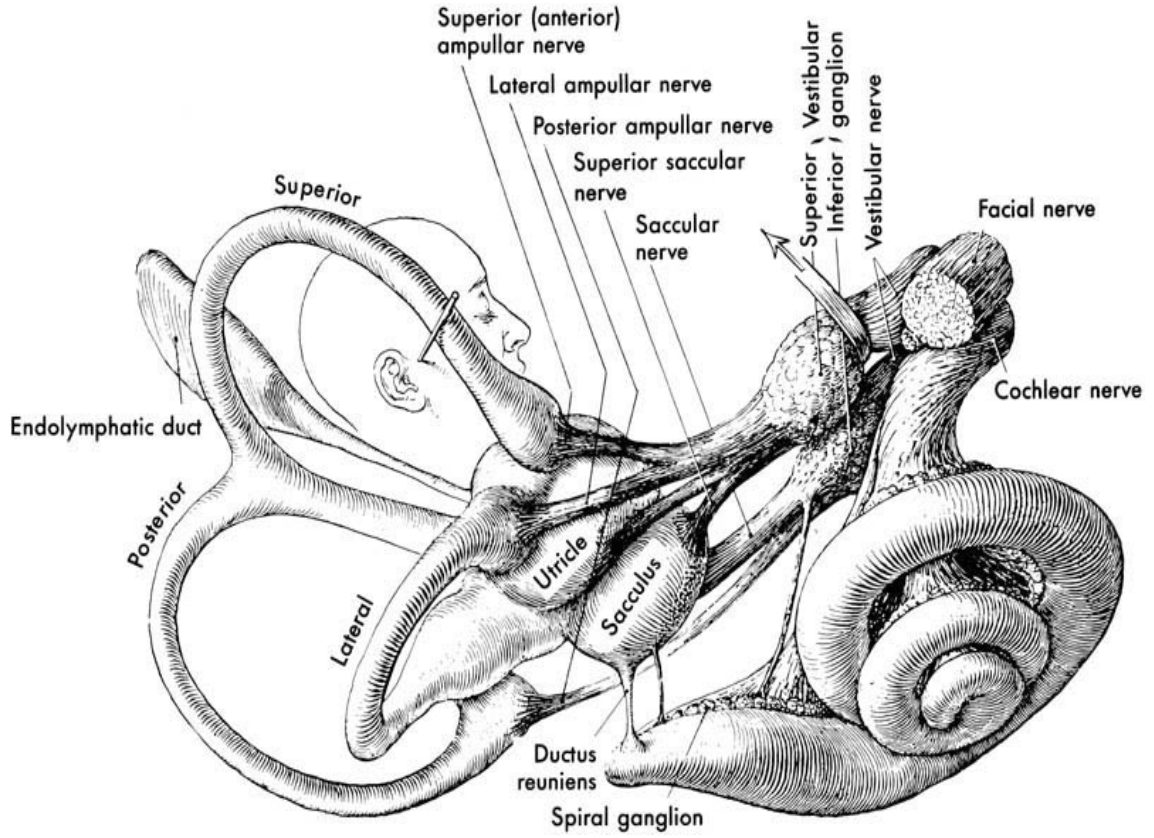
Kemik labirent: Kemik labirent üç parçadan oluşur. i) Ön labirent (koklea) ii) Vestibül iii) Arka labirent (yarım daire kanalları).

Zar labirent: Zar labirent kemik labirenti aynen tekrar eder. Ancak zar yapılar kemik labirenti tamamen doldurmaz. Onun ancak 1/3 kısmını işgal eder.

Zar ve kemik labirentler arasında sodyumdan zengin perilenf ve zar labirentin içinde ise potasyum iyonlarından zengin endolenf bulunur. Zar labirent de kabaca 3 parçadan oluşur. Koklea, vestibülde yer alan iki otolit organı ve arka labirentteki 3 yarım daire kanalı (Resim 1).

Koklea: Duktus koklearis denilen bir boşluktur. Ductus reuniens ile sakkulusa bağlanır. Modiolus adı verilen koni şeklinde bir yapı ve etrafında arkadan öne, içten dışa doğru 2.5 defa dolanan bir kanaldır. Modiolus kokleanın eksenini oluşturur. İçindeki kanallardan koklear damarlar ve 8. kraniyal sinirin lifleri geçer. Duktus koklearis üçgen biçimindedir. Bu nedenle her duvar ayrı ayrı incelenir. Kemik spiral lamina koklear kanalın içinde spiral şekilde dolanır ve onu ikiye ayırır üstte kalan kısma skala vestibüli adı verilir ve bu kısım vestibuluma açılır. Altta kalan kısma skala timpani denir ve fenestra koklea vasıtasıyla orta kulakla ilişkidir. Skala timpani ve skala vestibüli kokleanın apeksinde helikotrema denilen yerde birbiriyle bağlantılıdır.

Kemik spiral lamina koklear kanalın iç yan duvarında karşı duvara ulaşmadan serbest kenar olarak sonlanır. Bu serbest kenar ile koklear kanalın dış yan duvarının arasında baziller membran gergin bir şekilde bulunur. Corti organı bu membran üzerine oturmuştur ²⁶ (Resim 2).

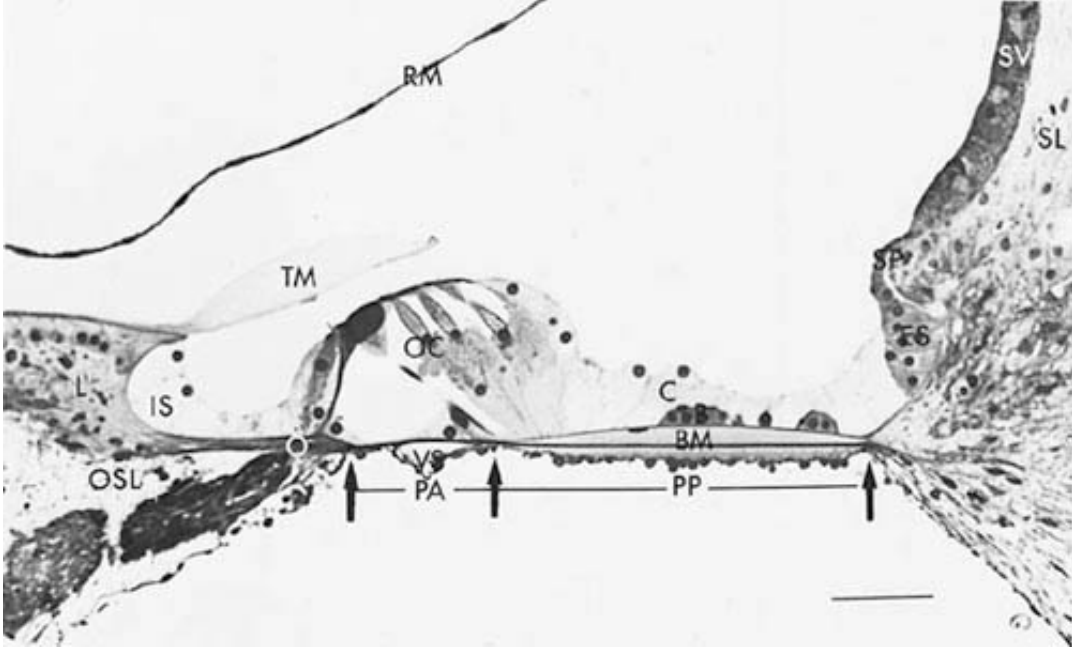


Resim 1: Membranöz labirent

Reissner membranı skala media ile skala vestibüliyi birbirinden ayırır. Baziller membran ise skala media ve skala timpaniyi birbirinden ayırır. Baziller membranda Claudius, Boettcher hücreleri, Corti organı, Hensen, Deiters, Pillar hücreleri, iç sınır hücreleri, dış titretili hücreler, iç titretili hücreler, iç sulkus, spiral limbustaki interdental hücreler ve tektoryal membran vardır.

Reissner membranı: Skala media ve skala vestibüliyi birbirinden ayırır. İnce bir zardır ve suya geçirgendir. Fakat büyük moleküllerin geçişine engel olur. Bu şekilde perilymftaki büyük moleküllerin endolenfe geçmesi engellenmiş olur.

Lateral duvar: Duktus koklearisin yan ve dış duvarıdır. Bu tabakanın dışında da otik kapsülün iç yüzeyi bulunur. Spiral ligament dış duvarın en dışta kalan kısmıdır. Gevşek bağ dokusundan yapılmıştır. Baziller membranı geren hücreler otik kapsülle spiral ligaman arasında yerleşmiştir. Spiral ligamanın iç tarafında ise stria vaskularis ile spiral prominens bulunur.



Resim 2: Kokleanın radial kesitinde Reissner membranı (RM), spiral ligament (SL), stria vaskularis (SV), spiral prominense (SP), external sulkus (ES), basiller membran (BM), pars arcuata (PA), pars pectinata (PP), Boettcher hücreleri (B), Claudius hücreleri (C), Corti organı (OC), tektoryal membrane (TM), iç sulkus hücreleri (IS), spiral limbus (L), habenula perforata (çember), ve osseous spiral lamina (OSL).

Spiral ligament: Fibroblast benzeri hücrelerden yapılmıştır. Spiral ligamentte tip 1 hücreler çoğunluktadır. Tip 2 hücreler ise dış sulkusa ve spiral prominense yakın kısımda çoğunluktadır.

Stria vaskülaris: Endolenfe komşu hücrelerdir. Reissner membranının bağlanma yerinden spiral prominense uzanırlar. Yüzey genişliği ve kalınlığı bazal membrana doğru azalır. Çok katlı epitelden yapılmıştır. Stria vaskülariste üç çeşit hücre tanımlanmıştır. Marginal hücreler stria vaskülarisin esas fonksiyonel hücreleridir ve endolenfatik elektriki potansiyelden sorumludurlar. Endolenfin K^+ dan zengin ve Na^+ 'dan fakir iyon konsantrasyonunun sağlanmasında görev alırlar. İntermediate hücreler fagositoz özellikleri vardır. Bazal hücreler ise bir bariyer görevi görürler.

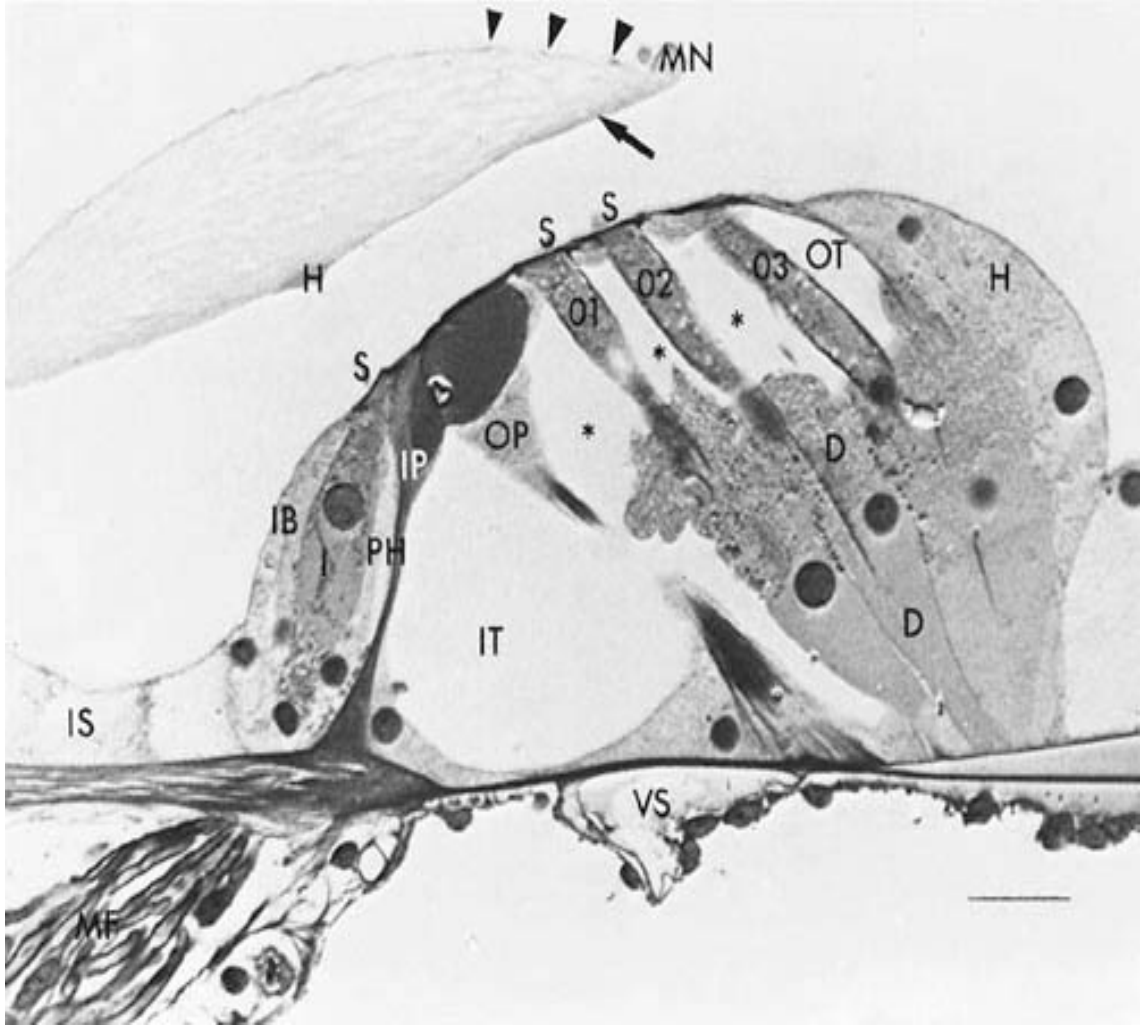
Spiral prominens: Stria vaskülaris ile bazal membran arasına yerleşmiştir. Bu tabakanın iyon taşınmasında rolü olduğu sanılmaktadır.

Dış sulkus: Spiral prominens ve baziller membrandaki Cladius hücrelerinin oluşturduğu üstü açık kanala dış sulkus denir. Hücreler organelden zengindir ve karbonik anhidraz içerir.

Bazal membran: İşitme fonksiyonunda önemli görevi olan ve bağ dokusundan oluşan bir membrandır. İnsanlarda uzunluğu 31,5 mm olarak kabul edilmektedir. Genişliği bazal turdan başlayarak apikale doğru artar. Kalınlığı pars arcuata ve pars pectinata diye iki tabakadan oluşur. Pars pectinata glikoprotein ve fibronektinden zengindir ve bunlar amorf kristal halindedir.¹¹⁶ Bazal membran boyunca genişlik büyük değişiklikler gösterir. Bazal membran hareketlerinin ve frekansa özel hareketlerinin farklı olması, yani frekans analizi ve ses şiddetinin alınabilmesi, ancak bu sayede olanak içindedir.

Bazal membranın dış tarafında Cladius ve Boettcher hücreleri bulunur. Bundan sonra ise corti organı başlar.

Corti Organı: İşitme fonksiyonunda görev alan en önemli yapıdır. Perilenfteki mekanik titreşimleri sinir liflerini uyaran elektriki akımlara dönüştürür. Transdüksiyonda rol alır. Corti organı birçok yapıdan oluşur. Bunları dıştan içe doğru sıralayacak olursak; Hensen hücreleri, dış Corti tüneli, 3-4 sıra tüylü hücre dizisi, Deiters hücreleri, Nuel aralıkları, dış sütun (pillar) hücreleri, iç titreşim tüylü hücreler, iç parmaklı hücreler, iç sınır hücreleri (Resim 3).



Resim 3: Fotomikrografta Corti organının radyal kesisi ve içerdiği hücreler görülmekte. Hensen hücreleri (H), Corti'nin dış tüneli (OT), Deiters hücreleri (D), Nuel Boşluğu (yıldızlar), üç sıra dış titrek tüylü hücre (O3, O2, O1), dış sütun hücreleri (OP), Corti'nin iç tüneli (IT), iç sütun hücreleri (IP), iç titrek tüylü hücre (I), tüylü hücre stereociliaları (S), iç parmaklı hücreler (PH), ve iç sınır hücreleri (IB). Ayrıca iç sulkus hücreleri (IS), myelinli sinir lifleri (MF) , vasa spirale (VS), tektoryal membran ve Hensen şeriti (H), Hardesty membranı (ok), marjinal net (MN), ve cover net (okbaşları).

Retiküler lamina denen sert tabaka, Corti organı destek hücrelerinin apikal uzantıları ile duyu hücrelerinden oluşur. Corti organı bazal turdan apikal tura doğru bazı değişiklikler gösterir. Örneğin; iç ve dış titrekle tüylü hücrelerin uzunlukları, sterosilyaların uzunlukları, Corti organının genişliği, sütun hücrelerinin başlıklarının uzunluğu, Hensen hücrelerinin yüksekliği apikale doğru giderek artar. Daha öncede belirtildiği gibi Corti organı radyal kesitlerle incelenir. Titrekle tüylü hücrelerin haritası çıkarılır: kokleogram ve sitokokleogram. Bunlar Corti organı fonksiyonunun değerlendirilmesi için gereklidir.^{2,24,74}

Hensen hücreleri: Corti organının yan sınırını oluşturur. Hensen hücreleri ile dış titrekle tüylü hücreler arasında dış Corti tüneli bulunur.

Deiters hücreleri: Dış tüylü hücrelerin destekleyici hücreleridir. Dış titrekle tüylü hücrelerin çevresini sararlar. Sadece tabanda açıktır, buradan da efferent ve afferent sinir lifleri dış titrekle tüylü hücrelere ulaşırlar.

Sütun hücreleri (pillar hücreler): Dış ve iç olmak üzere iki tip pillar hücre vardır. Pillar hücrelerin parmaklı çıkıntıları, hem dış titrekle tüylerin ve hem de iç titrekle tüylü hücrelerin yan sınırlarını yapar.

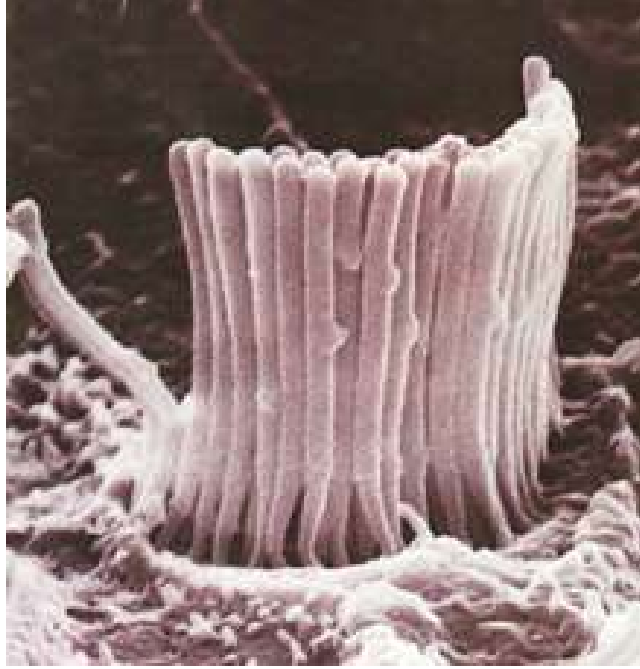
Falangeal (parmaklı) hücreler: İç titrekle tüylü hücreler ile iç sulkus hücrelerini birbirinden ayırır.

Sensöriyel hücreler: Titrekle tüylere sahiptirler; bunlara sterosilya denir (Resim 4). Sterosilyalar hem iç hemde dış titrekle tüylü hücrelerin apikal kısmında bulunur. Uzunlukları bazal turdan apikal tura gittikçe artar. Ayrıca içten dışa doğru da uzunlukları gittikçe artar. İç titrekle tüylü hücrelerin sterosilyaları dış titrekle tüylü hücrelerin sterosilyalarına göre iki kat daha kalındır ve küp şeklindedir. Sterosilyalar gerçek silya değildirler. Titrekle tüyün kutiküler tabakasından uzanan uzun ve sert mikrovilluslardır. En uzunları en dışta bulunur ve uzunlukları içten dışa doğru artar.

Sterosilyalar birbirlerine iki çeşit bağ ile bağlanmışlardır. Bunlardan birisi sterosilyaları birbirine bağlayan yatay bağlar. Bunların dışında vertikal bağlar da bulunur.

Sterosilyaların sertliğini içindeki aktin filamanı sağlar. Bunlar dik bir şekilde kutiküler tabakanın içine girerler. Sterosilyaların bir özelliği de kinosilyum içermemeleridir. Fakat kutiküler tabakada bazal cisimcikleri vardır. Dış titrekle tüylü hücre sterosilyaları V ya da W şeklinde dizilmişlerdir. Her titrekle tüylü hücrenin

apexinde 6 veya 7 dizi stereosilya vardır. Dış titrektüylü hücrelerin en uzun stereosilyaları tectoryal membranın alt yüzüne bağlanır. Ancak kısa olan iç titrektüylü hücrelerin stereosilyaları tectoryal membranla ilişki kurmaz.



Resim 4: Stereosilyalar

Dış titrektüylü hücreler: Bu hücreler silindirik ya da tepsi biçiminde olabilir. Corti organı içinde, apikal yada bazal uçlarından Deiters hücrelerine ve bunların parmaklı çıkıntılarına bağlı olarak bulunurlar ve elektrik stimülasyonla kasılıp uzayabilirler.¹⁵ Sayıları insanda 13400 olarak kabul edilmektedir. Dış titrektüylü hücreler retiküler lamina içinde bulunurlar ve içten dışa doğru dizilmişlerdir. Boyları apekse doğru artar. 14 mikrondan 55 mikrona ulaşır. İç plazma membranı boyunca kutikular tabakadan çekirdeğe doğru uzanan birkaç tabaka halinde yüzeyaltı sisternalar vardır. Kutikular tabaka altındaki bu sisternalarda Hensen cisimcikleri vardır. Yüzeyaltı sisternaların arasında boşluklar vardır ve sisterna ile hücre membranı arasında uzunluğu 30-50 nm arasında değişen bir lif ağı bulunur. Bu sisternaların görevleri henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Ancak dış titrektüylü hücrelerin hareketleri ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bu yüzeyaltı sisternaları çok sayıda organel ve mitokondri içeren hücrelerde bulunur. Çekirdekleri yuvarlak olup hücrenin tabanının büyük kısmını kaplar. Mitokondriler çekirdek ile hücre gövdesi arasında yerleşmişlerdir ve boyutları

hücreden uzaklaştıkça azalır. Deiters hücreleri uzantıları dış titrektüylü hücrelerin dış ve yan tarafına bağlanır. Dış titrektüylü hücrelerin tabanları geniş veziküller içeren sinir lifleri ile işgal edilir. Efferent sinir ucuna komşu sitoplazma, tek bir kat yüzeyaltı sisterna şeklinde izlenir.

İç Titrektüylü Hücreler: Bu hücreler vestibüler hücrelere benzerler ve bazı özellikleri ile dış titrektüylü hücrelerden ayrılırlar. Tek katlı hücre dizileri biçiminde yerleşmişlerdir ve destek hücreleri ile çevrilidirler (Resim 5). Çekirdekleri hücrenin ortasında ve yuvarlaktır. Organelleri sitoplazma içine dağılmıştır. Bu hücrelerin taban kısmında birçok sinaptik sinir sonlanması görülür. Her afferent uca komşu sitoplazma içinde, bir presinaptik kalıp vardır. Efferent uçlar daha geniş veziküller içerir ve daha çok afferent uçlarla sinaps yaparlar.

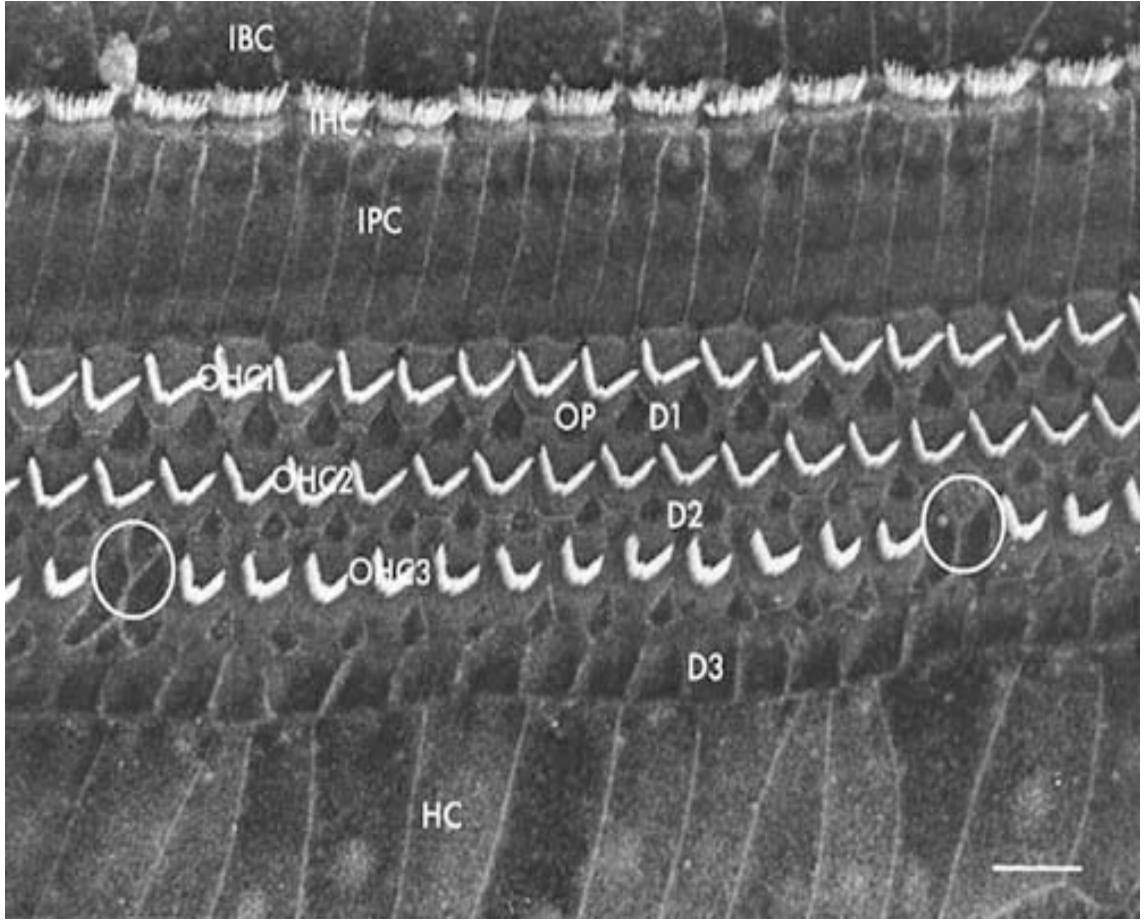
İç Sulkus: Spiral limbusun dış kenarı, Corti organının iç kenarı ve yukarıda tektoryal membran arasında kalan spiral biçiminde üstü açık bir kanaldır.

Spiral Limbus: Lamina spiralis osseanın iç kenarına bağlanır. En iç kenarına ise Reissner membranı bağlanır. Spiral biçiminde vaskülarize bağ dokusundan ibarettir. Tektoryal Membran: Hücre içermez; spiral limbus, iç sulkus ve Corti organını örten ekstrasellüler bir matrikstir. Esas itibarıyla fibröz materyalden yapılmıştır ve endolenfle ıslanmıştır. Tip II kollajen tektoryal membranın esas proteindir. Tektoryal membran Corti seviyesinde dış titrektüylü hücreleri örter.

Lamina Spiralis Ossea: Modiolustan baziller membranının iç tarafına kadar uzanan raf biçiminde bir kemik çıkıntıdır. İçi kanallarla doludur bu kanalların içinden sinir lifleri Corti organına gider ve oradan geri döner. Spiral lamina, aynı zamanda, spiral limbus ve iç sulkusun ve bunların hücrelerinin oluşmasına katkıda bulunur. İç titrektüylü hücreler de lamina spiralis osseanın dış kenarında bulunurlar.

İç Kulağın Damarları: Labirentin arter; anteroinferior serebellar arterin bir dalıdır. VIII. Sinirle birlikte iç kulak yoluna girer.

Corti Organının Sinirleri: İç ve dış titrektüylü hücreler hem afferent ve hem de efferent sinir lifleri alırlar. Ancak bunların iç kulaktaki dağılımları farklıdır. Afferent liflerin yaklaşık %90'ı iç titrektüylü hücrelerle sinapsis yapar. Geri kalan afferent sinir lifleri dış titrektüylü hücrelere gider. Afferent sinir liflerinin nörotransmitteri henüz açık olarak bilinmemektedir.



Resim 5: İç ve Dış Titrek Tüylü Hücreler ve Stereosilyalarının elektronmikroskopik Görünümü; Deiters Hücreleri (D1,D2,D3), Hensen Hücreleri (HC), İç Sıra Hücreler (IBC), İç Titrek Tüylü Hücreler (IHC), İç Parmaksı Hücreler (IPC) ve koklear skar bölgeleri görülmektedir (Çemberler).

Spiral Ganglion: İç ve dış titrek tüylü hücreleri innerve eden sinir lifleri, spiral ganglionda yerleşmişlerdir. Otonom sinir sistemine ilişkin lifler de spiral gangliondan geçerler.

Santral İşitme Yolları:

8. sinir birkaç daldan oluşur; superior vestibüler sinir, sakküler sinir, inferior vestibüler sinir ve koklear sinir. Bu sinirler otik kapsülü değişik kanallardan geçerek iç kulak yoluna girerler ve buradan n.facialis ve n.intermedius ile birlikte seyrederek. Koklear ve vestibüler sinirlerin yaptığı olukta, fasiyal sinirle bu sinirler arasına yerleşmiştir.

Koklear çekirdekler: Koklear çekirdekler bütün işitme sinir lifleri için ilk konaktır. Çekirdekler pontomedüller kavşakta bulunurlar ve simetriklerdir.

Süperior olivary kompleks ve olivokoklear demet: Superior olivary kompleks, ponsun gri cevherinin hemen arkasında ve ponsun alt kısmında yerleşmiştir.

Lateral lemniskus: En önemli çıkan yoldur. Beyin sapının yan tarafında bulunur. Koklear çekirdekler superior olivary kompleksi inferior kollikulusa bağlar.

İnferior kollikulus: İki taraflıdır ve mezensefalonda yerleşmiştir. Beyin sapının tavanının bir kısmını yapar. Çıkan işitme lifleri için başlıca konağı oluşturur ve akustik bilgileri hazırlar. Alt beyin sapından gelenleri üst kısımdaki medial genikulat cisme ve işitme korteksine gönderir.

Medial genikulat cisim : Talamusta bulunur. İnfierior kollikulus ile işitme korteksi arasında bir ara istasyondur.

İşitme Korteksi : Primer işitme korteksi ve ilişkili sahalar olmak üzere iki kısma ayrılır. İlişkili sahalar hem akustik hem de diğer duysal girdileri alırlar. Primer işitme korteksi Brodmann sahası adını alır ve 41-42 diye numaralandırılmıştır. Temporal lobun üst kısmında yerleşmiştir. Spesifik ve nonspesifik ilişkili sahalar ile çevrelenmiştir.

Korti organında oluşan uyarılar ganglion spiraledeki (Corti gaglionu) sinir hücrelerinin dendritleri tarafından algılanır. Bu sinir hücrelerinin aksonları n.cochlearis adını alarak bu uyarıları ponsdaki koklear çekirdeklere götürür. Koklear nukleuslar, ventral nukleus (VN) ve dorsal nukleus (DN) olmak üzere iki gruptur. Ventral nukleuslar da, anteroventral koklear nukleus (AVKN) ve posterolateral koklear nukleus (PVCN) olarak ikiye ayrılır. Koklear nukleuslardan çıkan nöronlar işitme yollarının ikinci nöronunu oluştururlar. Bunların çoğu çaprazlaşarak karşı taraf superior olivary kompleksine giderler ve az sayıda lifler ise ipsilateral superior olivary komplekse ulaşırlar. Superior olivary kompleks, yükselen işitme sisteminin ilk merkezi olarak kabul edilebilir. Burdan kalkan lifler lateral lemniskusu oluşturarak inferior kollikusa giderler. İnfierior kollikulus mezensefalonda bulunur. Alt beyin sapından gelen uyarıları üst kısımdaki medial genikulat cisme ve işitme korteksine gönderir. İçerisinde 18 belli başlı hücre tipi ve işitme bakımından özel görevi olan 5 ayrı bölge vardır. Bu bölgenin işitme davranışları ile ilgili olduğu sanılmaktadır. Örneğin frekans ve şiddetin birbirinden ayrılması, gürültü ve iki işitme gibi birtakım fonksiyonlarda görev yaptığı düşünülmektedir. Bu bakımdan inferior kollikulusun işitsel uyarı için bir ara konak olmaktan çok daha önemli merkez kabul edilmektedir. İnfierior kollikulustan kalkan

lifler talamusta bulunan medial genikulat cisme, oradan da işitme korteksine giderler.
İşitme korteksi, temporal lobda Sylvian yarığındadır.

İŞİTME FİZYOLOJİSİ

Ses Dalgası ve Özellikleri:

Ses maddesel bir ortamdan dalgalar halinde yayılan bir titreşim enerjisidir. Katı, sıvı ve gaz ortamlardan geçtiği halde boşluktan geçmez. Katı ortamlarda en hızlı ve gaz ortamlarda en düşük hızla yayılır. Sıvı ortamlarda yayılma hızı ise ikisinin ortasındadır. Deniz seviyesinde 20 derecelik bir sıcaklıktaki bir hava tabakasında sesin hızı 344 m/sn olarak bulunmuştur. Sıvı ortamlarda ise havaya göre 4 kat hızlı olarak yayılır (1437 m/sn). Kemikte yayılma hızı 3013 m/sn olarak bulunmuştur. Sesin saniyedeki titreşim sayısına sesin frekansı, tonu yada perdesi denir. Sesin frekansı, saniyedeki titreşim sayısı Hertz (Hz) ile ifade edilir. İnsan kulağı 16-20000 Hz aralarında sesleri duyar. Yüksek frekanslı seslere tiz, alçak frekanslı seslere pes sesler denir. İnsan kulağı her titreşimi ses olarak duymaz ve konuşma sesleri en geniş olarak 500-4000 Hz arasındadır. Sesin kulak tarafından duyulan yüksekliği sesin fizik şiddetine bağlıdır. Şiddet birimi desibeldir (dB) ve insan kulağı tarafından duyulan en küçük ses şiddeti 20 dB olarak tanımlanır. Örneğin fısıltı sesinin şiddeti 3 dB, hafif konuşma sesi 40 dB, ortalama bir konuşma sesi 60 dB, yüksek sesle konuşma 80 dB, elektrik süpürgesi 90 dB, uçağın kalkışı 120-140 dB, yakın mesafede silah patlama sesinin şiddeti 130 dB'dir.

Bir ses dalgasının iki özelliği vardır: "İnertia" ve esneklik. Diapozon bu iki özelliğe en güzel örnektir. Titreşildiği zaman deforme olur fakat esnekliği nedeniyle istirahat konumuna geri döner. Ancak "inertia" nedeniyle de ters yönde hareket eder. Bu titreşim siklusu denir. Bir ortamın ses dalgalarının yayılmasına gösterdiği dirence akustik direnç ya da impedans denmektedir. İmpedans, ortam moleküllerinin yoğunluğu ve esnekliği ile orantılıdır. Ses dalgaları ortam değiştirirken her iki ortamın impedansı birbirine ne kadar yakın ise yeni ortama geçen enerji miktarı da o kadar fazla olur.

İŞİTME

Atmosferde meydana gelen ses dalgalarının kulağımız tarafından toplanmasından beyindeki merkezlerde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar olan süreç işitme olarak adlandırılır ve işitme sistemi denen geniş bir bölgeyi ilgilendirir. Dış, orta ve iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu sistemin parçalarıdır. İşitme işlevi dalgalarının dış kulak yoluna girmesi ile başlar. Dış kulak yolunda sıkıştırılan ses dalgaları kulak zarında titreşime yol açar. Bu titreşim zara yapışık olan malleus başına iletilir. Titreşim kemikçikler yolu ile stapes tabanından oval pencereye, buradan da iç kulak sıvılarına iletilir.^{1,34,144,154,156} Kokleaya gelen titreşimler iç kulak sıvılarında oval pencereden yuvarlak pencereye doğru Corti organı da uyaran bir dalgalanmaya neden olur. Baziller membran endolenf üzerindeki hidrostatik basınçla aşağı, skala timpaniye yönelir. Üzerindeki tüylü hücrelerin sterosilyaları, gömülü buldukları tectoriyal membrandan çekilerek uzaklaşır ve osilasyona uğrarlar. Baziller membranın aşağı doğru hareketi ile tüylü hücreler polarize olurlar. Ters yönde hareketlenme ise hiperpolarizasyona neden olur.

Elektrokimyasal dönüşümle sinir uyarımları doğar ve 8. kafa çiftine ait sinir lifleriyle merkeze iletilir.^{34,95,141,154,155} Orta kulak kemikçik sistemi ile iç kulak yapılarının ilişkisi Resim 6 'da gösterilmiştir.

İşitme birbirini izleyen bir kaç fazda gerçekleşir.

- a) İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden Corti organına iletilmesi gereklidir. Bu mekanik bir olaydır ve sesin bizzat kendi enerjisi ile sağlanır. Bu olaya iletim “conduction” denir.
- b) Corti organında ses enerjisi sinir enerjisi haline dönüşür. Tıpkı elektrik enerjisinin bir ampulde ışık enerjisine dönüşmesi gibi, Corti organı da ses enerjisini sinir enerjisi haline dönüştürür. Bu olaya dönüşüm “transduksiyon” denir.
- c) İç ve dış titreşim tüylerde meydana gelen elektriki akım kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre değişik sinir liflerine iletilir. Yani ses, şiddet ve frekansına göre Corti organında kodlanmış olur.

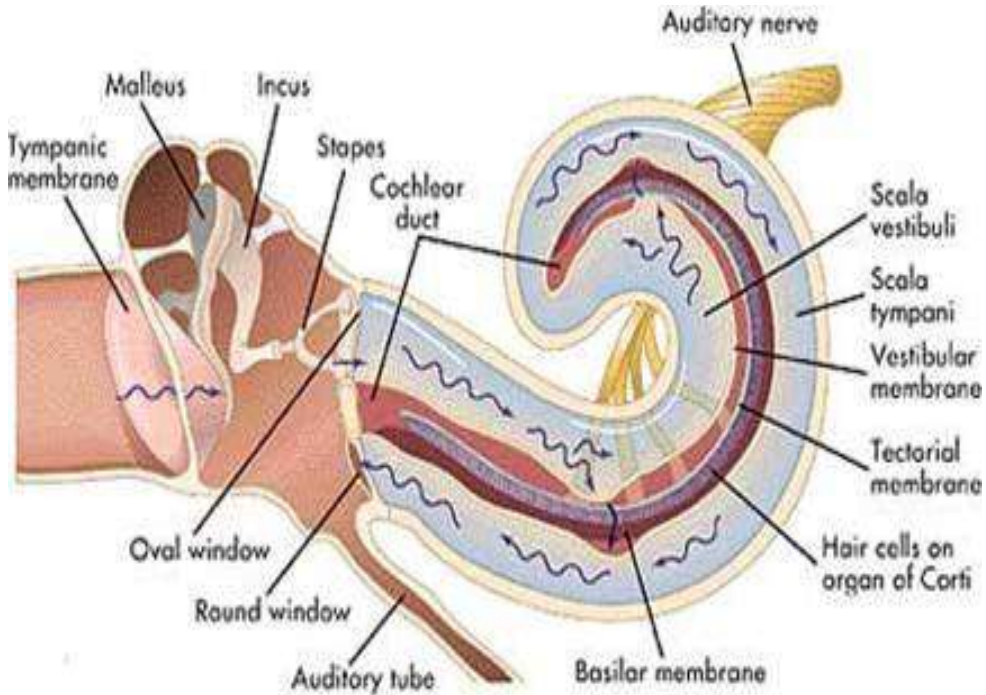
- d) Tek tek gelen bu sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür. Yani sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale getirilir. Bu olaya “cognition” veya “association” denir.

Sesin atmosferden Corti organına iletilmesi sürecinde başın ve vücudun engelleyici, kulak kepçesi, dış kulak yolu ve orta kulağın yönlendirici ve/veya şiddetlendirici etkileri vardır. Ses dalgaları başa çarpınca yansır yada az miktarda da olsa kırılır. Sesin geliş yönüne göre, ses dalgalarının çarptığı kulak tarafında ses dalgalarının basıncı artar aksi taraftaki kulak bölgesinde basınç düşer. Bu sesin iki kulağa ulaşması arasında 0.6 m/sn’lik bir fark oluşturur ki sesin geliş yönünü bu şekilde ayırdedebiliriz.

Kulak kepçesi konumu ve biçimi ile çevredeki sesleri toplamaya ve dış kulak kanalına yönlendirmeye yarar. Bu şekilde ses şiddetini 6 dB arttırdığı sanılmaktadır.

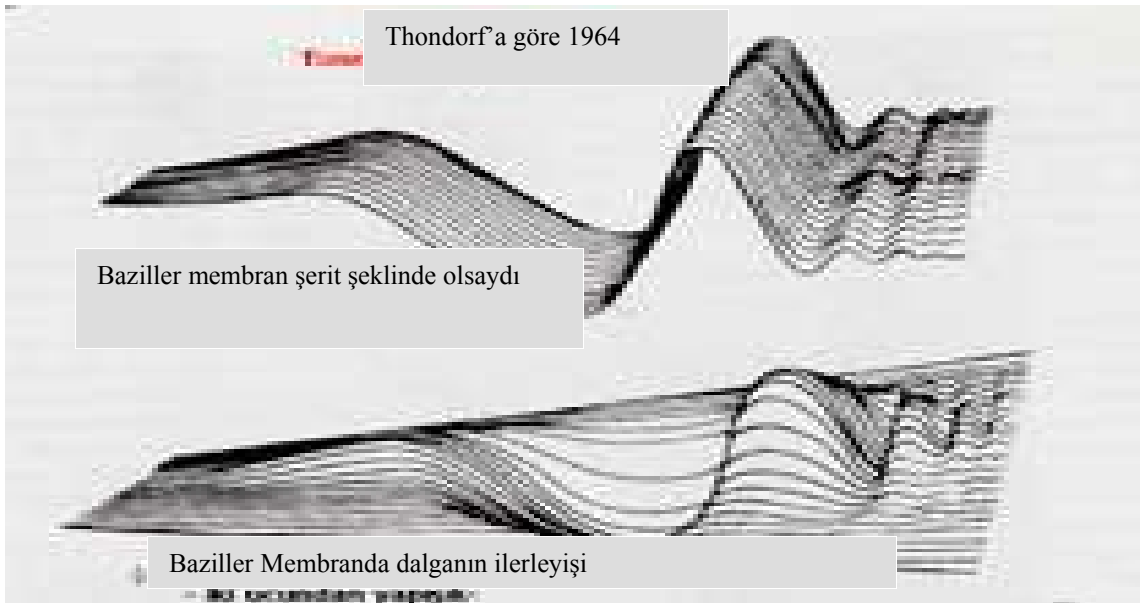
Dış kulak yolu ses dalgalarını sadece yönlendirmez aynı zamanda fiziki olarak quarter (çeyrek) rezonatör olarak tanımlanır. Bu özellik sayesinde ses şiddetini 15-20 dB artırır.

Orta kulak kendisine gelen ses titreşimlerini iç kulağa iletir. Bu ileti iki yolla olmaktadır; Ses dalgaları ya kulak zarı ve kemikçikler sisteminin titreşimi ile ya da orta kulaktaki havanın titreşimi ile yuvarlak ve oval pencere yoluyla perilenfe aktarılır. Bu iki iletim arasında kulak zarı ve kemikçikler sistemi 30 dB daha şiddetli iletim sağlar.



Koklear Mekanik; ses dalgasının sinirsel enerji haline dönüştürülmesi (transdüksiyon):

- Ses dalgalarının perilenfe iletilmesi; 1960 yılında Bekesy kobaylarda stroboskopik aydınlatma ile ses dalgalarının baziller membranda meydana getirdiği değişiklikleri araştırdı. Ses dalgalarının perilenfe geçmesi ile perilenf hareketlenir ve baziller membranda titreşimler meydana gelir. Bu titreşimler bazal turdan başlayarak apikal tura kadar uzanır. Bekesy bu harekete ilerleyen dalga “travelling wave” adını vermiştir (Resim 7). Bazal membran bazal turda dar (0.12 mm), apikal turda daha geniştir (0.5 mm). Bazal turda baziller membran gergindir ve baziller membran genişliği arttıkça gerginlik giderek azalır. Bu fark nedeni ile ses dalgası, bazal turdan apikal tura kadar gezinen dalga ile götürülmüş olur. Bekesy'nin ortaya koyduğu diğer bir nokta da baziller membran amplitüdlerinin her yerde aynı olmadığıdır.
- Baziller membran amplitüdü sesin frekansına göre değişiklik gösterir. Genellikle yüksek frekanslı seslerde bazal membran amplitüdüleri bazal turda en yüksektir. Buna karşılık alçak frekanslarda bazal membran amplitüdüleri apikal turda en yüksek seviyeye ulaşır.



Resim 7: İlerleyen Dalga Modeli

- **Ses dalgalarının iç kulak yapılarına etkisi:** İç kulaktaki yapıların ses titreşimleri ile ilişkisi son yıllarda uzun araştırmalara neden oldu. Bilindiği gibi iç kulağın anatomik yapısında çok değişik elemanlar vardır. İnsan kokleası 35 mm uzunluğunda bir kemik tüptür. Bu tüpün içine ayrıca membranöz labirent de yerleşmiştir.

Corti organının belli başlı yapıları; iç ve dış titreşim tüylü hücreler, destek hücreleri, tektoryal membran, retiküler lamina, kutiküler tabaka kompleksidir. Destek hücreleri yapısal ve metabolik olarak Corti organına gerekli desteği sağlarlar. Dış ve iç titreşim tüylü hücreler, ses enerjisinin yani mekanik enerjinin sinir enerjisine dönüşümünde çok önemli göreve sahiptirler. Bu iki hücre yapıları bakımından birbirinden farklılıklar gösterir. Dış titreşim tüylü hücreler yaklaşık 12000 adettir. Silindirik şekillidir ve çok sayıda stereosilya içerir. Tektoryal membrana iç titreşim tüylü hücrelerden farklı olarak en uzun stereosilyası tamamen gömülmüştür. Hücre çekirdeğinin tabanına yerleşmiştir. Destek hücreleri ile sadece yüzeyden ve tabandan sarılmıştır. Afferent innervasyonu tip II ganglion hücresi tarafından sağlanan, efferent innervasyonu medial superior olivary kompleksinde yerleşen postsinaptik sonlanmanın dış titreşim tüylü hücrelerdir. Baziller membran hareketleri titreşim tüy hareketleri ile büyük ölçüde ilişkilidir. Titreşim tüylerin titreşim amplitüdü arttıkça baziller membran amplitüdü de artar. Amplitüd artması özellikle dış titreşim tüylü hücrelerin hareket amplitüdüne bağlı olarak artış gösterir. Yani, her dış titreşim tüylü hücrenin titreşim amplitüdünün en yüksek olduğu bir frekans vardır. Buna o titreşim tüyün karakteristik frekansı ya da “best frequency” adı verilir. Bu baziller membran amplitüdü içinde geçerlidir. Dış titreşim tüylü hücreler frekans seçme “selectivity” özelliğine sahiptir.

- **Dönüşüm (Transdüksiyon):** Titreşim tüylerin içinde meydana gelen elektriksel olaylar bir kenara bırakılırsa transdüksiyon olayının meydana gelişi, yani baziller membran hareketleri ile sinir enerjisinin oluşması kokleada bulunan 4 tane ekstrasellüler büyük elektriksel potansiyelin fonksiyonu ile bağlantılıdır. Bu elektriksel potansiyeller şunlardır.

1. Endolenfatik potansiyel (EP)
2. Koklear mikrofoni (KM)
3. Sumasyon potansiyeli (SM)

4. Tüm sinir aksiyon potansiyeli (TSAP) yada bileşik aksiyon potansiyeli (BAP)

Endolenfatik Potansiyel (EP); 80-100 mv'luk bir doğru akım (DC) akımdır ve kokleadaki stria vasküleristen kaynaklanır. EP, transdüksiyon olayı için mutlaka gereklidir. Ayrıca EP meydana gelişinde Na-K ATPaz'ın rolü vardır. Na-K ATPaz iyon naklinde önemli role sahiptir. EP'nin kaynağının stria vaskülaris olduğu kabul edilmekle birlikte, enerjisinin nasıl meydana geldiği konusu hala araştırma konusudur. Endolenfin oluşmasındaki bozukluklar EP'yi etkiler ve metabolik presbiakuzi denen işitme kayıplarına neden olur.

Koklear Mikrofonik (KM); koklea içinde veya oval pencere kenarında ölçülen AC akımdır. Büyük ölçüde dış titreşim tüylü hücrelere ve bunların meydana getirdiği K⁺ iyonu akımına bağlıdır. Baziller membran hareketleri ve ses uyarıcıları ile direkt ilişkidir. Dış titreşim tüylü hücrelerin stereosilyalarının hareketi ile dış titreşim tüylü hücrelerin direnci değişir. Stereosilyaların modiolustan uzaklaşmaları ile direnç düşer; modiolusa yaklaşmaları halinde ise artar. Bu hareket K⁺ iyon hareketlerini ters yönde etkiler. EP' de bu hareketlerden etkilenir. Dış titreşim tüylü hücrelerin tahribinde KM kaybolur. KM dalga şekli büyük ölçüde baziller membran hareketinin aynısıdır.

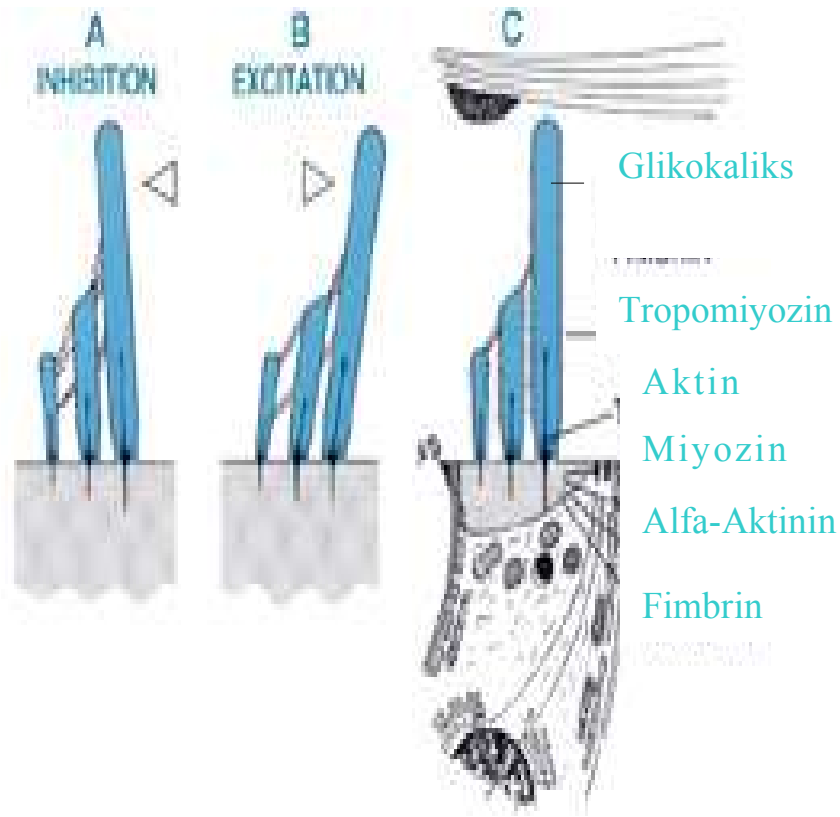
Sumasyon Potansiyeli (SM); SM büyük ölçüde titreşim tüylü hücrelerin içindeki elektrik potansiyelin yönlendirdiği bir akımdır. Daha çok dış titreşim tüylü hücrelerin hücre içi potansiyeli ile ilgilidir. Ses uyarıcısına, bunun frekansına ve uyarıcının şiddetine bağlıdır. Akımın yönü elektrodun yönüne, ses uyarıcısının frekansına ve şiddetine göre değişir.

Tüm Sinir Aksiyon Potansiyeli (TSAP); TSAP yada BAP (bileşik aksiyon potansiyeli) işitme sınırı liflerinden ölçülür. Yuvarlak pencere yanına, kafatasına, dış kulak yoluna yada sinirin kendisine konan elektrodlar ile ölçülür. Son zamanlarda SP/TSAP amplitüdlerinin karşılaştırılması ile Meniere Hastalığı tanısının desteklenmesi hedeflenmiştir.

Transdüksiyon olayının meydana gelmesinde titreşim tüy ve stereosilya kompleksinin rolü olduğu herkes tarafından kabul edilmektedir. Stereosilya aktinden yapılmış bir borudur ve kutikular tabaka içine girmiştir. Ayrıca kendi aralarında çaprazlaşmalar da yapmaktadırlar. İç titreşim tüylü hücrelerin stereosilyaları tektoryal

membran ile doğrudan ilişki kurmazlar. Aralarında zayıf bir bağ dokusu vardır. Buna karşılık dış titretilmiş tüylü hücrelerin stereosilyaları tektoryal membran ile sıkı bir ilişki içindedir. Stereosilyaların tepelerinde spesifik olmayan iyon kanalları bulunur. Bu kanallar stereosilyaların hareketi ile açılır veya kapanır. Baziller membran hareketleri ile stereosilyalar hareket eder ve iyon kanalları hareketin yönüne göre açılır veya kapanır (Resim 8).

Endolenf içinde +80 mv'luk bir EP vardır. Buna karşılık titretilmiş tüylü hücrelerin içinde ise negatif elektriki yük bulunur. Bu yük iç titretilmiş tüylü hücrelerde -45 mv, dış titretilmiş tüylü hücrelerde ise -70 mv'dur. Bu fark nedeni ile hücre içine doğru K⁺ iyonları akımı ortaya çıkar ve kimyasal birtakım transmitterler aracılığıyla K⁺ akımı bir elektriki polarizasyon ortaya çıkarır. Sonuçta baziller membran hareketleri elektriki akıma dönüşmüş olur ve kendileri ile ilişkili olan sinir liflerine bu elektriki potansiyel aktarılır. Bu yolla mekanik enerji stapes tabanından perilenfe aktarıldıktan sonra titretilmiş tüylü hücrelerde elektriki akıma dönüştürülür. Sinir lifleri ile hücreler arasında spesifik bir nörotransmitter olup olmadığı henüz bilinmemektedir.^{3,7,25,117,118}



Resim 8: Titretilmiş Tüylü Hücrelerde Transdüksiyon

KOBAY KULAĞI ANATOMİSİ



Koklea timpanik bulla içindeki en belirgin yapıdır ve timpanik bulla medial duvarının büyük bölümünü yapar. Koklea mediolateral, posteroanterior ve çok az da süperoinferior olarak uzanır. Göksu ve ark.⁴² kobaylarda kokleanın kendi çevresinde 3.25 kez, Şehitoğlu ve ark.¹⁴⁰ ise 4.25 kez döndüğünü bildirmişlerdir. İç kulak kavitesi geniştir ve iç kulak ince bir duvarla sarılmıştır. Koklea ve her üç semisirküler kanal orta kulak kavitesinde çıkıntı yaparlar ve böylece kolaylıkla tanınabilirler.¹³³ Koklea insanda olduğu gibi skala vestibüli, skala timpani ve skala media olmak üzere üç tübüler kompartmandan oluşur. Oval pencerenin açıldığı skala vestibüli, yuvarlak pencerenin açıldığı skala timpani ile apikalde birleşir. Skala vestibüli ve skala timpani içerisinde perilenf bulunur. Skala media ise endolenf içeren kapalı bir kanal olarak apikalde sonlanır. Osseöz spiral lamina ve bazal membran skala timpaniyi, skala vestibüli ve skala media'dan ayırır. Skala media ve vestibüli arasındaki sınırı ise Reissner Membranı yapar. Skala media üçgen şeklinde bir kanal olup, tabandaki bazal membran üzerine Corti organı yerleşmiştir.⁶ Kobay ve insan kulağı morfolojisi birçok yönden benzerlikler göstermesine rağmen bazı farklılıklar mevcuttur.

Bu farklılıklar şunlardır.⁴²

1. Kulak zarı ve timpanik halkanın boyutları temporal kemiğin büyüklüğüne oranla insandakinden daha büyüktür. Kulak zarında pars flaksida yoktur.
2. Havalı hücre sistemi daha basit olup dört büyük hücreden oluşur ve insandaki trabekülasyon yoktur.

3. Kobaylarda timpanik bulla olarak adlandırılan çok geniş ve muntazam bir orta kulak boşluğu mevcuttur.
1. Kemikçikler iki tanedir. Malleoinkudal kompleks ve stapes.
2. İnsan embriyosunda bulunan krista stapedis kobayda kalıcı olarak bulunur.
3. Östaki tüpü tamamen kıkırdak yapıdadır.
4. Koklea timpanik bullanın medial duvarının büyük bir kısmını oluşturur.
5. Kobaylarda koklea 3.25 veya 4.25 tur dönüş yapar. İnsanda ise dönüş sayısı 2.5-2.75'dir.^{6,42,140}

Thorne ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sıçanlarda skala timpaninin hacmini 1.04 µl ve uzunluğunu 7.24 mm, skala vestibülünün hacmini 1.59 µl ve uzunluğunu 6.32 mm ve koklear endolenfin hacmini 0.39 ve uzunluğunu 10.42 mm bulmuştur.¹⁴⁵

ANİ İŞİTME KAYBI

Ani işitme kaybı, etyopatogenezi ve tedavisinin halen tartışmalı olduğu acil otolojik bir hastalıktır.^{18,72,96,119,120} Şimdiye kadar farklı tanımlamalar yapılmakla birlikte, 3 günden daha kısa zamanda, birbirini takip eden üç frekansta 30 dB'den daha fazla sensorinöral kayıp tanımında uzlaşmıştır.^{17,78,96,132}

Ani işitme kaybı insidansı yılda 5-20/100000 olarak verilmektedir. Fakat insidansın daha fazla olması olasıdır, zira spontan olarak hızla iyileşen hastalar muhtemelen hekime başvurmamaktadır.¹⁷

ETYOLOJİ

Etyolojide başlıca enfeksiyonlar, travma, neoplaziler, immun, toksik, metabolik, nörolojik nedenler ve dolaşım bozuklukları suçlanmaktadır. CMV, Kabakulak, ve Rubeola en çok üzerinde durulan viral ajanlardır.⁵⁶ Kokleanın dolaşım bozukluklarının AİK yapabileceği hemen bütün otorlör tarafından kabul edilmektedir. Dikkatli bir hikaye ile % 10-15 olguda sebep ortaya konabilir.⁵⁶

1-Viral Nedenler:

AİK etyolojisini aydınlatmak için yapılan çalışmalarda en çok virüsler üzerinde durulmuştur. Elde edilen bulgularda AİK vakalarının çoğunda virüslerin rol aldığı

görülmüştür. Hastaların % 25'inde AİK başlamadan önce birkaç hafta içinde bir ÜSYE anemnezi vardır. Virüslerin iç kulakta etkiledikleri kısma göre, viral koklear labirentit, viral koklear vestibüler labirentit ve viral nörinite terimleri kullanılmıştır. Şu ana kadar derlenen verilerde ani işitme kaybının en sık nedeninin viral kokleitis olduğu gösterilmiştir. AİK'na yol açtığı saptanan virüsler arasında kabakulak virüsü, kızamık virüsü, influenza virüsü, parainfluenza A,B,C; EMN, Adenovirüs tip 2, Herpes Zoster, CMV, EBV, Lassa fever gibi virüsler serolojik, elektromikroskopik çalışmalarda saptanmıştır.^{4,18,44,45,72,73,78,83,105,106,107,110,131,135,138} İdiopatik sensorinöral işitme kaybı olan hastaların serolojik incelemelerinde, kontrol popülasyonunda görülmeyen viral ajanlara karşı önemli derecede artmış antikor titreleri olduğu saptanmıştır.^{4,112}

Viral enfeksiyonlar birkaç yolla koagülasyon mekanizmasındaki değişiklikleri tetiklemektedir. Virüs ödeme, damar lümeni daralması ve kan akışında staz oluşumuna neden olabilecek şekilde damar duvarının endotelial hücrelerini etkileyebilir. Virüs damar duvarını hasarlar, trombosit aglütinasyonu ile sonuçlanabilecek duvardan kollejen serbestleşmesi olur. Virüsleri trombosit yüzeylerine yapışarak onları lizise uğrattıkları da bilinmektedir. Bunun ardından en az 3 etkenin salınımını gerçekleştirir: yerel vazokonstriksiyon ve staza yol açan serotonin, trombosit aglütinasyonuna neden olan ADP ve pıhtılaşma için bir uyarı olan Faktör 3. Aynı zamanda virüslerin eritrositleri de hasara uğratarak, koagülasyon mekanizmasını hızlandıran ilk basamaktaki prokoagülan maddeleri açığa çıkarır.⁶⁰

Kabakulak virüsü, AİK'a yol açtığı en iyi bilinen virüsdür. Genellikle işitme kaybı yaptığında parotit de vardır, ancak bazen parotitsiz olarakta sensorinöral işitme kaybı yapabilir. Kokleadaki etkileri, stria vaskularis, tektoriyal membran ve Korti organındaki atrofiye bağlıdır.^{17,142} Şiddetli veya total, genellikle unilateral işitme kaybına neden olur. Kızamık virüsü genellikle bilateral olarak iç kulağı etkiler. İşitme kaybı döküntülerin olduğu zamanda ortaya çıkar. Bilateral, asimetrik, derin veya totaldir.

İnfluenza virüs ve adenovirüs de koklear ve vestibüler labirentite neden olan virüslerdir. Herpes zoster ise daha çok viral nörinite neden olur.

Yakın zamandaki bir çalışmada, lassa ateşi olarak bilinen viral enfeksiyonu geçirmekte olan hastalardaki işitme kaybının, klinik ve odyolojik özellikleride idiyopatik ani işitme kaybına benzediği tespit edilmiş ve bu da, hastalığın sebebi olarak viral bir etyolojinin söz konusu oluşuna dair destekleyici bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.⁵⁹

Virüslerin iç kulağa ulaşmaları üç yolla olur. En sık viremi sonucu iç kulak tutulumu olur. Bunun dışında viral meningoensefalitlerde viruslar akuaduktus koklea yoluyla subarakroid mesafeden perilenfe geçebilir. Üçüncü yol nonsüpüratif otitis mediada orta kulaktan virüslerin direkt geçiştir.

2-Vasküler Nedenler:

İç kulak, kanlanmasının terminal damarlarla olması sebebiyle vasküler patolojilerden kolay etkilenir. Bu vasküler hastalıklar zaman zaman ani işitme kaybının nedeni olabilir. Vazospazm, tromboz, emboli, hiperkoagülasyon ve “sludging” olayı (eritrosit hacimlerinin artıp birbirine yapışmalarının kolaylaşması) sonucu AİK oluşabilir.^{18,32,53,83,94,95} Bu hastalıklar arasında hiperkoagülasyon sendromları, poliarteritis nodosa, orak hücreli anemi, lösemiler, Burger hastalığı, polisitemia vera sayılabilir.

Orak hücre anemisi, Waldenstöm makroglobulinemisi ve sistemik vaskülitler gibi vasküler patolojiye yol açtığı bilinen sistemik hastalıkların söz konusu olduğu hastalarda ani işitme kaybı meydana geldiği bildiren yayınlar vardır.^{97,110} Buna ek olarak, kardiopulmoner bypass cerrahisinden sonrada, muhtemelen embolik bir fenomene bağlı olarak ani işitme kaybı görülebilmektedir.

İç kulakta metabolizmanın yüksek düzeyde oluşur ve işlevin anoksiye sıkı sıkıya bağlılığı her koşulda dolaşımın sürdürülmesini zorunlu kılar. Bundan dolayı kanlanması çok daha zayıf olan derin vasküler yataklara dolaşım şantlarla sağlanır.^{94,95}

Kimura ve Perlman yaptıkları hayvan deneylerinde anterior inferior serebellar arteri bloke ederek saçlı hücrelerde anoksiye karşı dayanıksızlığı ortaya koymuşlardır. Obstriksiyonla 30 dk’da başlayan ödamatöz değişim 4. saatte dağılmaya başlayıp 6. saatte kaybolduğunu göstermişlerdir. Stria vaskularis de anoksiye dayanıksız olup 30 dakikada spiral ligamentten ayrılmış, reperasyon 8. günde başlamış ve fibrozis kalsifikasyonla sonuçlanmıştır.¹²⁰ Yine Perlman’ın kobayların internal auditorar arterini geçici olarak obstrükte ederek yaptığı çalışmada, fenestrasyonla koklear mikrofonik aksiyon potansiyelleri kullanılmış, sonuçta elektrofizyolojinin 60 saniye zarfında önemli değişimler gösterdiğini ama 8 dakikaya kadar olan oklüzyonlardan sonra patolojinin tamamen normale döndüğünü bildirmişlerdir.¹²⁰

Her ne kadar iskemi, belli bazı durumlarda ani işitme kaybı sebebi olsada kanıtlar vakaların çoğunda iskeminin sorumlu olmadığını düşündürmektedir. Epidemiyolojik olarak hastaların çoğunda kardiovasküler risk faktörleri bulunmamaktadır. Örneğin, küçük damar patolojisi ile karakterize olan diabetes mellitus

gibi bir hastalıkta ani işitme kaybının sıklığının arttığına dair kesin bir kanıt yoktur. Deneysel çalışmalarda iskemiye hassas olan yapının ganglion hücreleri olduğu gösterilmiştir, korti organı, stria vaskularis ve tektoriyal membranın AİK olgularında baskın olarak etkilenen yapılar oldukları görülmüştür.¹⁰⁶ Nadol ve Wilson¹²⁰, koklear kan akımının en distal ucunun beslenmesinin en zayıf olduğunu, dolayısıyla oklüzyona en hassas kısmın koklea apeksi olduğu yorumunu yapmışlardır. Buna bağlı olarak vasküler patoloji AİK'da majör etyolojik faktör olsaydı, en sık ve ağır olarak düşük frekansların etkilenmesi beklenirdi. Son olarak, kokleanın vasküler beslenmesini artırmaya yönelik tedavilerin teröpatik bile değeri olduğu kanıtlanmamıştır. Bu kortikosteroidin kanıtlanmış değerine zıttır.

3-Otoimmünite:

AİK etyolojisinde son yıllarda önem kazanmıştır. Fakat otoimmünitenin AİK etyolojisindeki rolü tam olarak kesinlik kazanmamıştır. Romatoid artrit, Wegener granülmatozisi, SLE ve vaskülitler gibi multisistemik ve organ nonspesifik otoimmun hastalıkların iyi bilinen fakat nadir bir komplikasyonudur. Otoimmun iç kulak yolu hastalığı için kesin bir tanı testinin olmamasından dolayı, bu nedenin gerçek insidansı hakkında bir tahmin yapılamaz.

Cogan sendromu; nonsifilitik intertisyel keratit, vertigo, tinnitus ve işitme kaybından oluşur ve iç kulak disfonksiyonuna yol açan klasik otoimmun bozukluğu temsil eder.²⁰

SENSORİNÖRAL İŞİTME KAYIPLARINDA AYIRICI TANI

Kongenital nedenler (Mondini deformitesi)

Enfeksiyöz nedenler (Ramsey Hunt sendromu, Lyme hastalığı, HIV enfeksiyonu)

Travmalar (Akustik travma, temporal kemik travmaları)

Ototoksisite (Aminoglikozitler, eritromisin, vankomisin, loop diüretikleri, sisplatin, nonsteroid antiinflamatuvarlar, izoniasid)

Perilenf fistülü

Nörolojik hastalıklar (MS, Lateral pontomedüller sendrom vb)

Neoplazi (Akustik nörinom)

Psikolojik nedenler

Klinik Tablo

Ani işitme kayıplı hastaların büyük çoğunluğu ya işitme kaybının bilincindedir ya da işitme kaybının başlangıç anını kesin olarak ifade ederler. Hastaların otoskopik muayeneleri doğaldır. Bazen tek taraflı kayıplar, etkilenen kulak sese maruz kalana kadar (telefonla farkedildiği gibi) farkedilmeyebilir. Hastaların çoğunda tinnitus eşlik eder hatta bu en rahatsız edici semptom olabilir. Vertigo, vakaların % 40'ında mevcuttur ve genellikle hafif ve geçicidir. Bununla birlikte vertigo varlığı kötü prognozu gösterir.

Tanı

AİK tanısı anemnez, fizik muayene ve odyolojik testlerle konur. Anemnezde, belirgin bir sebep olmaksızın 3 günden daha kısa bir zaman içerisinde gelişen işitme kaybı vardır. Fizik muayene tamamen normal bulunur. Weber testi sağlam tarafa lateralizedir. Rinne bilateral pozitif veya etkilenen kulakta patolojik negatif olabilir. Odyolojik incelemelerde unilateral, ardarda 3 frekansı tutan orta dereceden totale kadar değişen şiddette sensorinöral işitme kaybı saptanması tanı koydurucudur. İşitme kaybı sadece alçak veya yüksek frekansları tutabildiği gibi tüm frekanslarıda tutabilir. Timpanometride her iki orta kulak basınçları normal bulunur. Stapes refleks eşikleri, işitme kaybı 60 dB'i aşmamışsa genellikle etkilenmez. Ancak daha şiddetli kayıplarda, hasta kulağa stimülüs verildiğinde ipsilateral ve kontrolateral stapes refleks eşikleri yükselir ya da refleks alınmaz. Supraliminer testler, konuşmayı ayırtetme skorları ve ABR, koklear – retrokoklear patoloji ayırımı yapmada, fonksiyonel işitme kayıplarını tespit etmede faydalı olabilir.

Asimetrik persistan ya da ilerleyici işitme kaybı olan tüm hastalar retrokoklear bir olağan patoloji açısından değerlendirilmelidir. Bu yüzden işitme kaybı tam olarak düzelmeyen ya da tekrarlayan her hastada ABR incelemesi yapılmalıdır. Böyle vakalarda tereddütsüz MRI tetkiki de yapılmalıdır.

AİK tanısı konan hastalarda etyolojinin çok değişken olması bazı laboratuvar tetkiklerinin ve radyolojik incelemelerin rutin olarak yapılmasını etkin kılar.

Bunlar şu şekilde sıralanabilir:

Tam kan sayımı

Sedimantasyon

Kan Şekeri

Üre

Total protein, albumin/globulin oranı

Total lipid, kolesterol, trigliserid, lipid fraksiyonları

T3,T4,TSH

PT,PTT ve diğer koagülasyon çalışmaları

Periferik yayma

Sifiliz testleri (VDRL, FTA-ABS)

ANA,CRP,RP

Radyolojik İncelemeler:

Temporal kemik ve pontoserebellar köşe taranması için CT veya MRI.

Bu laboratuvar ve radyolojik incelemelere, şüphelenilen etyolojiye yönelik başka testler de eklenebilir.

Tedavi

Hastalığın etyolojisinin çeşitliliği ve vakaların çoğunda sebebin kesin olarak ortaya konmaması değişik tedavi metodlarının uygulanmasına yol açmıştır. Etiyolojik faktörün tespiti halinde ise tedavi nedene yönelik olacaktır.

Hastaların büyük bir çoğunluğunda, sonuç olarak iç kulakta bir oksijen yetersizliğinin söz konusu olduğu göz önüne alınırsa, tedavinin amacı iç kulaktaki mikrosirkülasyonun düzeltilmesi ve oksijen yetersizliğinin telafisi yönünde olmalıdır. Bu amaçla değişik tedavi yöntemleri tek veya bir kaç kombine edilerek kullanılmaktadır.

Kortikosteroidler

Karbojen tedavisi
Vazodilatör ajanlar
Antikoagulanlar
Stellat ganglion blokajı
Volüm genişleticiler
Meglumine Diatriozate uygulamaları
Cerrahi tedavi
Hiperbarik Oksijen Tedavisi

AKUSTİK TRAVMA

Tek bir kez, yüksek şiddete ve kısa süreli sese maruz kalmakla ortaya çıkan çoğu kez ağrılı işitme kayıplarıdır. Kayıp geri dönmez ve genellikle SNİK tipindedir. Bununla birlikte orta kulakta meydana gelebilen lezyonlar nedeni ile iletim komponenti de bulunabilir. Bu lezyonlar genellikle Corti organını tahrip eder, hücreler yırtılır ve endolenf ile perilenf birbirine karışır. Akustik travma ile meydana gelen işitme kayıpları gürültüye bağlı işitme kayıplarından daha şiddetlidir. Büyük çoğunlukla alçak frekansları tutar. “*İmpulse noise*” denilen seslerle meydana gelen işitme kayıplarında bir çeşit akustik travma gibi kabul edilebilir. Bunlar da kısa sürelidir genellikle gaz patlamaları ve yakıcı buharların etkileri söz konusudur. Bu tip patlamalarda travma süresi 0,2 sn ve gürültü piki 2-3 kHz’de bulunur. Küçük ateşli silah travmaları da bu gruba sokulur. Genellikle ses 140 dB civarına ulaşıncaya zararlı etki bariz olarak ortaya çıkar.

Yoğun gürültülerin meydana getirdiği travmalarda akustik travmalar arasındadır. Burada çeşitli metallerin birbirine çarpması ve sürtmesi söz konusudur. Bu sesler kısa sürelidir ve en önemli özellikleri yansıma yapmalarıdır. Bunlar impulslara göre şiddet bakımından yüksek seviyelere erişemezler. Eğer erişirlerse önemli iç kulak hasarlarına neden olurlar.

İşitsel ve vestibüler mesajların periferik alıcılardan üst merkezlere ulaştırılması:

İşitsel ve vestibüler (labirent arıcılığıyla) mesajların iletim şeması aynıdır. Titreşimler ya da sıvı hareketleriyle aktive olan sensoriyel epitelyumlardaki silyalı periferik hücreler bir ilk sinaptik mesaj oluştururlar. Koklear ya da vestibüler epitelyumda sensoriyel alıcı ile sinir arasında nöron ileticisi Glutamat’dır. Elektrik

sinyali buradan koklear ya da vestibüler ganglion oluşturan nöronlara, daha sonra da serebral gövdenin ilk ilgili noktalarına, yani koklear ya da vestibüler çekirdeklere iletilirler. Eğer bu büyük ileti hatları her iki mesaj tipi için de aynı ise koklea ve vestibül arasındaki bu ileticilerin karmaşık hücresel bağlantıları ve kontrolü farklıdır.

Glutamatın vestibüler nöron iletişindeki rolü:

Glutamat afferent liflerin temel nöro-medyatörüdür. Mekanik bir bilginin bir elektrik sinyaline dönüşmesini sağlayarak, bilgiyi alan sesoriyel hücre ile işitsel ya da vestibüler merkez arasındaki mesaj iletimini sağlar. Bununla birlikte, bu benzersiz nöromedyatör, postsinaptik sinir sonlanmalarındaki reseptörlere bağlı olarak duyarlılık ve ileti hızı açısından çeşitli etkilere sahiptir. Glutamatın Ca^{+2} ve Na^{+2} iyonlarının hareketleri aracılığıyla reseptörlerine bağlanmasından sonra mesajın doğrudan ve hızlı iletişi sağlanır. İletimin düzenlenmesi, bir yandan daha yavaş glutamaterjik mekanizmalar “otoregülasyon”, diğer yandan asetil-kolinin temel nöron ileticisi olduğu efferent sistem ile sağlanır.

Glutamaterjik reseptörlerin yapısı ve fonksiyonları:

Vestibüler sinaptik alanda iki glutamat reseptör tipi birlikte bulunur.

İyonotropik reseptörler: Hızlı mesajın vektörleri olup, direkt olarak Ca^{+2} iyonlarının girişini sağlayan Ca^{+2} ve Na^{+2} kanallarının açılmasından, ayrıca depolarizasyon ve mesaj iletiminden sorumludur. Bu iyonotropik reseptörler arasında AMPA (Amino- hidroksi-Metilsaksazol Propionik Asit) ve NMDA (reseptörleri (N-Metil, D-Aspartat) sayılabilir. AMPA tipi reseptörler bir çok alt ünitelerden oluşmuştur ve yerleşim biçimleri Ca^{+2} permeabilitesini ve postsinaptik depolarizasyonunun hızını belirlemektedir. NMDA tipi reseptörler sinaptik aktivitenin düzenlenmesine ve farklı alt ünitelerin tanımlanmasına katılmaktadırlar, bu da daha önce aktive olmuş bir nöronun hiç aktive olmamış nöronlardan daha farklı bir biçimde yanıt vermesini açıklayan nöronal hafıza ya da uzun vadeli güçlenmeyi sağlamaktadır.

Metabolik reseptörler: Nöronların uyarılma özelliğinin düzenleyicisi olup, inositol trifosfat gibi ikinci mesajları yönetirler. Bu araçların yardımıyla metabotropik reseptörlerin aktivasyonu intrasellüler Ca^{+2} mobilizasyonunu ve böylelikle nöronal depolarizasyonu sağlar. İki reseptör tipi içinde, postsinaptik membranda uygun bir pozisyonda reseptörlerin alt ünitelerinin yerleşmesini sağlayan yakalayıcı proteinler

olduğunu ortaya koymuştur. Eğer yakalama işlemi uygun bir pozisyonda gerçekleşirse sinaps ya da sessiz reseptörden bahsedilir.

Glutamatın nörotoksisite mekanizması:

Bir bilginin periferik alıcılardan merkezlere hızlı taşınması için glutamat zorunlu isede aşırı glutamat kokleovestibüler yapılar için nörotoksiktir. Gerçekten de intrasınaptik glutamat birikimi postsinaptik nöron düzeyinde iyon hareketlerinde bir dengesizlik oluşturur. Böylece, Na^{+2} kanallarının aktivasyonu yoğun bir su ve Na^{+2} akışı sağlayarak intrasellüler bir ödeme yol açarken, aşırı Ca^{+2} yüklü lipid ve proteinlerde degradasyon reaksiyonlarının aktive ederek sonuçta nöronal nekroz oluşturabilir. Elektron mikroskopunda, aşırı glutamatın postsinaptik vestibüler epitel üzerindeki toksisitesi, vestibüler liflerde ödem, ardından da vaküolizasyon ile kendini gösterir. Bu bozukluk nöronal nekroza doğru gelişiminin ön formudur. Sonuçta, afferentlerde tamamen kaybolmaya uyan bir sinaptik boşluk görüntüsü gözlemlenebilir.

Aşırı glutamatın serbest kalması temel olarak iskemi ve travma sonrasında ortaya çıkar. Vestibüler düzeyde gözlemlenen merkezi düzeyde tanımlananlara benzer: iskemi, oksijenlenme ve intrasellüler ATP düzeyleri azaltır, glutamatın geri alınması ve degradasyon odaklarını kısıtlar. Bunun sonucunda glutamat sinaps aralığında birikir ve afferent lif için toksik olan aşırı Ca^{+2} ve Na^{+2} girişi oluşur. Glutamat taşıyıcıları sinaptik aralıktaki glutamat birikimini düzenlerler.

Aşırı glutamat birikiminin klinik sonuçları:

Bazı kokleovestibüler tutulumların ortaya çıkmasından totoksisite sorumludur. Vestibüler düzeyde Meniere hastalığının özelliği olan labirentik hidropsun bir aşırı uyarı kaynağı oluşturduğu ve ardından küpül hareketlerinin aşırı glutamat deşarjını uyardığı düşünülmektedir. Aynı şekilde, benign pozisyonel paroksizmal vertigolar (BPPV) çerçevesinde küpül üzerinde ya da semisirküler kanal içindeki aşırı otokoni deposu, aşırı glutamaterjik uyarıdan sorumludur. Bu nedenle bazı kokleovestibüler tutulumlarda teropötik amaçlı olarak glutamaterjik nöron iletilisinin düzenlenmesi amaçlanmaktadır. Farklı kaynaklara sahip vertigo ve tinnitustalarda plaseboya karşı etkinliği çift kör olarak gösterilmiş olan trimetazidin, aşırı bir glutamaterjik uyarımı toksik etkilerine karşı sitoprotektif bir etki ortaya koymuştur.

Trimetazidinin Koklear Lezyonlardaki Etki Mekanizması:

Genel olarak TMZ'in koruyucu etkileri şu faktörlere bağlanabilir.

-Serbest oksijen radikalleri üretiminin inhibisyonu ve bunun sonucunda membran lipidlerinin peroksidasyonlarının azalması.⁹²

-İnorganik fosfat ve fosfo kreatinin salınımının azalması ve böylece ATP tasarrufu sağlanması.⁸¹

-Lipid peroksidasyonun bloke edilmesi³⁶ ve tercihli olarak eksojen glukozun kullanılması.⁹⁸

-Hücre içi asidozun sınırlandırılması.^{37,76}

-Mitokondrinin fonksiyonunun korunması^{76,124}; ayrıca, TMZ'nin hipoksi oluşturulmuş izole kalp hücrelerinde fizyolojik aktiviteyi koruduğu,³⁷ muhtemelen iyon akışını değiştirerek hücre içi PH'ını düzenlediği ileri sürülmüştür.^{28,29} TMZ'nin, hücrelerin içinde aşırı Na⁺² ve Ca⁺² birikimini inhibe ederek ve K⁺ kaçışını engelleyerek intrasellüler ödemi önlediği bildirilmiştir.⁹¹

İskemi sırasında aşırı miktarda serbest oksijen radikallerinin üretilmesi antioksidan enzimlerin nötralizasyon kapasitesini aşar.⁸² Bu durum membran lipidlerinin peroksidasyonuna ve karbonhidrat ve proteinlerin katabolizmasına yol açar.^{65,124} Ayrıca aşırı süperoksit üretimi sonucunda azalan ATP rezervleri mitokondrial enerji metabolizmasının bozulmasıyla ilişkilidir.⁴³ Böylece serbest oksijen radikallerinin zararlı etkileri muhtemelen Na/K ATP az'ların inhibisyonu ile sonuçlanır. Serbest oksijen radikalleri ayrıca membran lipidlerinin peroksidasyonundan sonra hücre membranındaki pasif K⁺ difüzyonunun artmasına bağlı olarak intrasellüler K⁺ azalmasına yol açarlar.⁴³ İskemi sırasında TMZ, intrasellüler ATP düzeylerinin azalmasına ve hücre dışına K⁺ kaçışına neden olan serbest oksijen radikallerinin aşırı miktarda serbest kalmasını önleyebilir.^{91,92} Bu nedenle TMZ, hipoksik/iskemik bozukluklar sonucunda sinir sistemi düzeyinde ve buna bağlı olarakta kokleada ortaya çıkan nöronal etkiler üzerinde aktif bir ilaç olabilir.

Trimetazidinin oral ve parenteral formları bulunmaktadır. Günlük 60 mg' dan iki veya üç eşit doza bölünerek uygulanabilmektedir. Trimetazidinin ağız yoluyla uygulandıktan sonra barsak mukozasından hızla emilir. 20 mg'lık tek bir oral dozdan sonra TMZ'nin ortalama plazma konsantrasyonuna (C: 53,6 mikrogram/L) 1,8 saatte erişmektedir.⁴⁹

Tek ya da tekrarlanan dozlardan sonra TMZ'nin vücuttan atılma yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir.⁴⁹ Uygulanan TMZ'nin dozunun % 80'den çoğu 48 saat içinde ve %

62 'si değişmeksizin idrarla atılır.⁴⁹ İdrarda 8 metabolit saptanmış olmakla birlikte, özellikleriyle ilgili çok az şey bilinmektedir.

OTOAKUSTİK EMİSYONLAR

1978’de Kemp’in otoakustik emisyonları tanımlamasından beri ⁶⁷, Kulak Burun Boğaz bilim dalında yeni bir dönem açıldı. Kimi araştırmacılara göre gelecekteki otoloji dalının tanıdaki en önemli silahlarından biri, kimilerine göre ise bir süre uğraşlardan sonra tarihte yerini alacak, sadece kısıtlı bir bölümde kullanılabilecek ayrıntı idi. Aslında Kemp’den önce 1948’de Gold ³⁵ iç kulakta baziller membran hareketlerinin otoakustik emisyonlara yol açtığı ve bunların dış kulak yolundan kayıt edilebileceğini öne sürmüştü. Ancak otoakustik emisyon 30 yıl sonra David Kemp tarafından ispat edilebildi. Gold’un 1948’den beri geliştirdiği ve kokleanın pasif bir transdüktör olmadığı; skala vestibüli, Reisser membranı, bazal membran ve skala timpani sisteminin ossilasyonunun sadece uyaran enerjisine bağlı olduğu yönündeki teori ile Bekesy’nin pasif modeller ile yaptığı çalışmalar doğrulanmıştır. Özet olarak dış tüylü hücrelerin titreşimi kokleadan kaynaklanan bir uyaran olmakta ve bu uyarı sırası ile stapes tabanına, kemikçiklere ve zar yolu ile dış kulak yoluna geçmekte (sesin aksi yönünde), buradan da kayıt edilebilmektedir. ^{57,87,103}

Bir ses uyarını, kokleadaki sıvıların, korti organının ve bunları tamamlayan komşu oluşumların oluşturduğu sistemin hidrodinamiklerine bağlı olarak, korti organında bir harekete neden olur. Korti organının titreşimi hücrelerin tüysü uzantılarındaki bükülmelere bağlı olarak, mekano-elektriksel transdüksiyon (MET) diye bilinen bir işlem sonucu dış tüylü hücreler ve iç tüylü hücreler içerisinde bir potansiyel ve hücreler boyunca bir reseptör akımı oluşumuna neden olur. İç tüylü hücreler reseptör potansiyeli, hücre içerisinde işitme siniri liflerine bir nörotransmitter madde salınımı kontrol eder. Dış tüylü hücreler ise hareketli bir sisteme sahiptirler ve reseptör akımı ile senkron olarak hareket ederler (1983’te Flock dış tüylü hücrelerde kasılabilme yeteneği olan yapılar aktin ve miyosini bulmuştur).⁴⁰ Ürettikleri titreşimin kuvveti korti organının vibrasyonunu artırır ve koklea içinde artı bir ses kaynağı gibi davranır “koklear amplifikasyon”.¹⁵ Böyle bir güç yaratan işlem genel olarak “elektromekanik transdüksiyon” veya kokleaya özel aktif süreç diye adlandırılır. Kolaylık olması için dış tüylü hücrelerin ve korti organının vibrasyonunu içeren sistem motor sistem; iç tüylü hücreleri ve primer afferent işitme siniri nöronlarını içeren sistem ise duyuşal sistem olarak adlandırılır. Kokleanın lezyonları bu ayırım uyarınca motor, duyuşal yada mikst

olarak sınıflandırılabilir. Kokleadan kaynaklanan “otoakustik emisyon”lar dış tüylü hücrelerin aktivitesine bağlı olarak oluşurlar ve bu nedenle kokleanın sadece motor fonksiyonunu yansıtırlar.

Duyu hücrelerinin silyaları tektoryal membran ile temas halindedir. Bunlar titreştiği zaman tektoryal ve bazal membranlar arasında radyal güçler oluşur. Bu mekanik uyarı alıcı organda sinirsel uyarı haline çevrilir. Tek sıra oluşturan iç tüylü hücrelerin her biri bir afferent sinir lifine bağlıdır. Spoendlin’e göre bunlar tüm akustik sinirin % 95 ini oluştururlar. Oysa bazalda 3 apikale doğru 5 e kadar artan dış tüylü hücreler akustik sinirin % 5 i oluşturur.¹³⁶ Apekslerinde W şeklinde silyaları olan dış tüylü hücrelerin stereosilyaları bazaldan apekse doğru gittikçe artar. Ayrıca lateral tarafta mediale göre daha çoktur. Dış tüylü hücreler membrana tektorianın direkt etkisi ile, iç tüylü hücreler ise sıvı hareketi ile daha çok uyarılırlar. Bu durum iç ve dış tüylü hücreler arası sensiviteyi açıklar. Bu nedenle akustik travmalarda dış tüylü hücreler daha çabuk ve sık etkilenirler.

Otoakustik emisyonların şu ana kadar yapılmış en sık kullanılan sınıflaması uyaranlara göredir.¹²² Bilinen herhangi bir uyaran olmaksızın dış kulak yolundan kayıt edilen emisyonlara spontan otoakustik emisyon “spontan-SOAE” denir. Emisyonları kayıt için diğer bir yol ise uyaran göndermektir. Bu yolla kayıt edilenlere ise uyarılmış otoakustik emisyonlar “evoked-EOAE” denir.

Uyarılmış otoakustik emisyonlar uyarının tipine göre kendi aralarında üçe ayrılırlar. Kısa süreli akustik uyarılardan sonra kayıt edilenler geçici uyarılmış akustik emisyonlar “transient evoked- TEOAE”, tek bir saf ses uyarımı sonrası kayıt edilen stimulus frekans emisyonları (SFOAE), genellikle iki saf ses ile elde edilen distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar “distorsion ürünü-DPOAE” olarak adlandırılırlar. Yaş ile insidansı ve amplitüdüleri değişmektedir.^{90,137}

Genel olarak normal işitme seviyelerinde TEOAE seviyelerinin de normal olması beklenir.¹⁰³ Ancak rekürren sekretuar otitis media öyküsü bulunan normal işitme seviyeli çocuklarda TEOAE seviyelerinde azalma tespit edilmiştir.^{125,127} Orta kulak disfonksiyonları koklear emisyonların mikrofonlarda kayıt edilinceye kadar katettiği yolları olumsuz etkileyerek otoakustik emisyonların kaydını engeller. Hiromi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada orta kulağı tamamen izotonik sıvıyla doldurunca uyarılmış otoakustik emisyonların tamamının kaybolduğu ancak bunun reversibil olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte kulak zarının küçük perforasyonlarında uyarılmış

otoakustik emisyonlarda önemli düşüş olduğu, perforasyon büyüdükçe düşüşün arttığı, bu düşüşün DPOAE'de daha az olduğu ve perforasyonun kapanmasıyla birlikte tüm uyarılmış otoakustik emisyonların tekrar ortaya çıktığı ve DPOAE'nin perfore kulaklarda ölçüm yapılırken kullanılmasının daha uygun olacağı sonucuna varılmıştır.^{55,63,113}

MR görüntülemesi sırasında oluşan 122 ila 131 dB'lik gürültü ile TEOAE seviyelerinde düşme tespit edilmiştir.¹²³ Bununla birlikte böbrek taşlarını kırmak amacıyla uygulanan ekstrakorporeal şok dalgalarının TEOAE aktivitesinde azalmaya yol açtığı tespit edilmiştir.¹⁰²

Benzer şekilde bir başka çalışma hiperlipoproteinemi veya diabetes mellitusun dış titretilmiş tüylü hücreleri etkileyebileceğini normal işitmesi olan hastalarda yapılan DPOAE ve TEOAE ile göstermiştir.³³

Mitokondrial miyopatinin subklinik olarak koklear fonksiyonları etkilediği normal işitme eşikleri olan ancak TEOAE alınamayan hastalarda gösterilmiştir.⁷¹

Çağımızın en çok kullanılan teknolojisi haline gelen mobil telefonlardan kaynaklanan elektromagnetik alana kronik maruziyetin işitme üzerine etkisi olmadığı DPOAE ile gösterilmiştir.^{69,114}

Kontralateral kulağa verilen akustik uyarıların diğer kulaktaki tüm otoakustik emisyonları baskıladığını ve bunun medial olivo koklear sistemin aktivasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir.^{70,86,143,146,148}

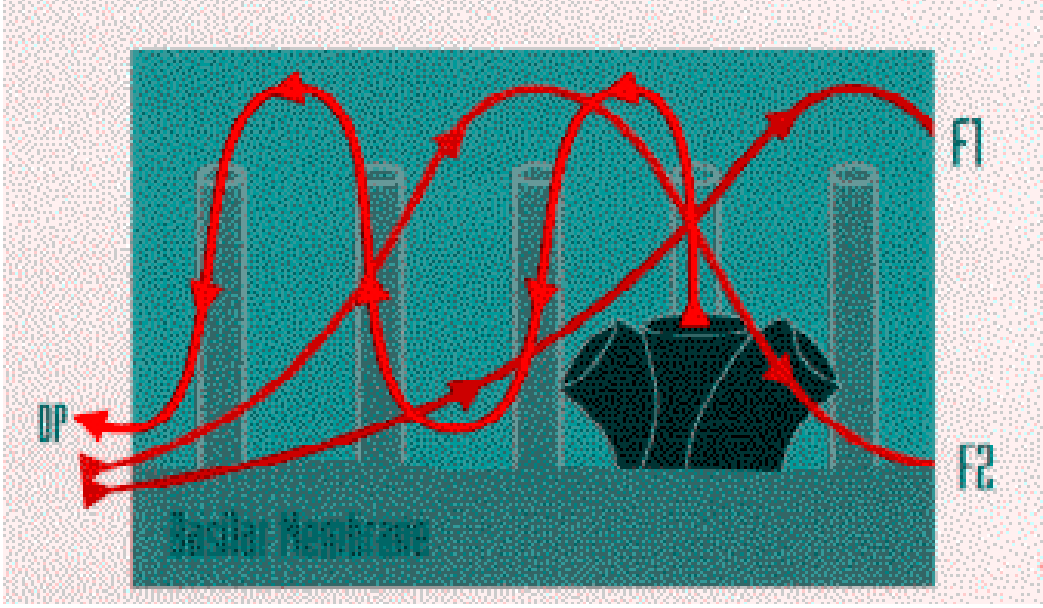
Otoakustik emisyonun kullanımı sırasında en önemli nokta sessizliktir. Erişkin hastalar için problem olmasa da bu bazen yenidoğan ve süt çocuklarında sorunlar yaşatmaktadır. Bebekler için önerilen en uygun zaman öğleden sonra beslenme sonrası uykusudur.

DİSTORSİYON ÜRÜNÜ OTOAKUSTİK EMİSYONLAR

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (DPOAE) sabit frekans ve şiddette iki saf ses verilerek saptanırlar. Normal işitmesi olan insanların %90'ında saptanırlar.⁽⁴⁶⁾ TEOAE'nin aksine 40 dB'den daha fazla sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda da saptanabilirler.^{100,109,122,151} DPOAE'ler ototoksik ilaçlar, akustik travma gibi iç kulağı zedeleyen durumlarda diğer otoakustik emisyon türlerine göre daha geç ve daha zor etkilenirler.^{85,89} Aslında von Helmholtz ve von Bekesy gibi daha önceki araştırmacılar insan odituvar sisteminde distorsiyonu tanımlamışlardı. 1967'de Goldstein bunun orta kulak değil iç kulağın bir özelliği olduğunu gösterdi. DPOAE da f1 ve f2 olarak adlandırılan iki pür ton uyarın eş zamanlı olarak uygulanır. Bu iki uyarana karşı gelen emisyon cevabı matematiksel olarak ilişkilidir. Bu ilişki 2f1-f2 olarak özetlenebilir. İnsan kulağında en belirgin distorsiyon ürünü otoakustik emisyonların 2f1-f2 frekansında oluştuğu gözlenmiştir.^{50,84} DPOAE normal koklear çalışma şartlarında iki ton uyarınının kokleada farklı iki ilerleyen dalga oluşturmasına ve bunların üst üste bindiği koklea bölgelerinde otoakustik emisyonlar ortaya çıkmasına bağlıdır (Resim 9). Bu özellik DPOAE'nin kokleadan frekansa özgü bilgi vermesini sağlar.¹³ DPOAE normal çalışma şartlarında oluştuğundan ve patolojik koklear bölgeler test edildiğinde azalmış veya kaybolmuş olduklarından, yani frekansa özgü olduklarından direkt klinik uygulama alanı bulurlar. Bununla birlikte DPOAE ile işitme kaybının derecesi ve odyometrik konfigürasyon ile ilgili tahminde bulunulabilir.^{84,89}

4 kHz üzeri ölçümde TEOAE'ye göre daha kullanışlıdır.¹⁰³ DPOAE ölçümlerinde TEOAE ölçümlerinden farklı bir prop kullanılır. İki ufak hoparlör (her iki uyarın için ayrı ayrı) ve bir mikrofön bulunur. Her iki uyarının şiddeti 60 dB üstündedir.

DPOAE presinaptik işitme fonksiyonunun değerlendirilmesinde non-invasiv, hızlı ve ucuz bir ölçüm yöntemidir.⁷⁰ Ayrıca DPOAE'lerin değişkenliği günler ve haftalar sonra yapılan ölçümlerle araştırılmış ve 5 ila 9 dB arasında farklılık olabileceği görülmüştür.⁹⁰



Resim 9: Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonların Oluşumunun Şematik Gösterimi

Kemirgenlerde iki tonla uyarın verilmesi sırasında yüksek seviyeli distorsiyon oluşur.^{57,66,149} Yapılan çalışmalar göstermiştir ki $2f_1-f_2$ frekansı koklear monitörizasyonda daha büyük hassasiyet sağlar.¹³⁰

Yenidoğanlardaki DPOAE amplitüdüleri erişkinlerden daha yüksektir ^{50,84} ve yenidoğanlarda DPOAE amplitüdüleri frekansa bağlı olarak 3 ila 10 dB SPL arasında değişiklikler gösterebilmektedir.⁸ DPOAE'ler yenidoğanlarda olduğu gibi sıçanlarda da kolaylıkla saptanabilir.^{8,14,52}

STİMULUS FREKANS OTOAKUSTİK EMİSYONLAR

Stimulus frekans otoakustik emisyonlarda pür ton uyarınlar verilerek koklea uyarılır ve cevaplar alınır. Cevaplar uyarının sürekli verildiği anda alınır. Bu nedenle elde edilen cevabı uyarandan ayırmak için özel düzenekler gerektirir. Şu anda klinik uygulamalarına geçilememesinin en önemli nedeni teknik zorluklar ve ayrıntılardır. Tüm frekanslarda uyarı verip alabilecek bir cihaz şu ana kadar üretilmemiştir.

Bu gün için klinikte uygulamaya giren otoakustik emisyon türleri TEOAE ve DPOAE'dir. Bunların kullanıldığı yerleri kısaca şu şekilde özetleyebiliriz;

1. İşitme kaybı taramaları

- a- Yeni doğan, süt çocuğu ve çocuklarda tarama
- b- Erişkinler
- c- Davranış odyometrisinde zor karar verilen olgularda ve psikojenik işitme kayıplarında

2. Koklea fonksiyonunun monitörizasyonunda

a- İlaç kullanımı (aminoglikozidler, diüretikler, antineoplastik ajanlar)

b- Akustik travma (iç yeri hekimliği)

c- Dejeneratif proçesler

d- İntraoperatif uyanma

3. Odyolojik ayırıcı tanı:

a- Koklea lezyonları (topodiagnostik)

b- Kokleomekanik tinnitus

KOKLEA MONİTÖRİZASYONU

TEOAE ve DPOAE'nin hassasiyeti, ototoksite ve akustik travma gibi kokleayı etkileyen durumlarda değerli bir tanı aracı olmalarını sağlamıştır. Ayrıca salisilatlar, gentamisin ve cisplatin gibi ototoksik ajanların etkilerini erken dönemde gösterebilirler. Bazen bu erken tanı odyolojik bulgular ortaya çıkmadan da gözlenebilir. Böylece ototoksik ilaç alımı zorunlu olan hastalarda vakit kaybı olmadan ve belki de odyolojik olarak kayıp gelişmeden tanı koyulup, takip mümkün olabilmektedir.

Burada bilinmesi gereken bir noktada TEOAE'nin DPOAE'ye oranla koklea monitörizasyonunda daha hassas olduğudur.

ODYOLOJİK AYIRICI TANI

DPOAE Meniere Hastalığı tanısında gliserol testi ile birlikte kullanılabilir.⁵⁹ Ancak klinik uygulamada üç yönden dikkat gerektirir. Otoakustik emisyon konvansiyonel odyodan daha duyarlı değildir, genelde mid-frekanslar hakkında bilgi verir, Menier de düşük frekanslar hakkında bilgi vermez. Son olarakta 30 dB üstü kayıplar hakkında bilgi vermez.

Akustik nörinomlu hastalarda pre ve post-operatif olarak koklear durumu gösterebilirler. Fakat genel anlamda retrokoklear patolojilerinde kullanışsızdırlar. Akut işitme kayıplı hastaların takibinde önemli bir kolaylık sağlar.

Simülasyon sağırılıklarında, mental retardasyonlu hastalarda kullanılması çok basit ve sonuçları yararlıdır. Kişinin pasif olarak teste katılması yeterlidir

Sonuçta tüm bu avantaj ve dezavantajlarla otoakustik emisyonun en önemli eksiği standardizasyonunun yapılamamasıdır. Bu da günümüzde yapılan çok yoğun araştırmalar ve çalışmalarla kapatılmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği Deneysel Araştırma ve Bilimsel Eğitim Laboratuvarı'nda (DABEL) 12 Kasım 2004-19 Kasım 2004 tarihleri arasında gerçekleştirildi ve çalışma esnasında Helsinki Nihai Senedi (1986)'nin deney hayvanları ile ilgili maddelerine uyuldu.

Çalışma 12 adet sağlıklı erişkin erkek albino sıçan üzerinde yapıldı. Sıçanların ağırlıkları 200-230 gr arasında değişiyordu, ortalama ağırlıkları 210 gr'dı ve 12 saat aydınlık 12 saat karanlık, 25 santigrat derece sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri bir ortamda barındırılıyordu.

Desibelmetre ile gürültünün etrafında 110 dB ölçülerek 24 saat 12 sıçana kesintisiz gürültü verildi. Gürültü öncesi ve gürültü sonrası distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar ölçüldü. 2 grup oluşturuldu. Trimetazidin verilen grup ve kontrol grubu.

Trimetazidine 5 mg/kg/gün ortalama sıçan ağırlığı 210 gr kabul edilerek günlük doz 1 mg olarak hesaplandı ve distile su ile %50 oranında karıştırılarak 20 mg Trimetazidine tabletlerden iki doz verilecek şekilde 10 cc 'lik enjektörlerle 2 cc olarak belirlendi. 5 gün boyunca sabah ve akşam olarak iki doz halinde sıçanlara bebek 5 Fr no'lu oragastrik yardımıyla trimetazidin dozları yapıldı ve her gün distorsiyon ürünü otoakustik emülsiyonlar ölçüldü.

Bütün sıçanlara intramuskuler Ketamin hidroklorür 50 mg/kg ve xylacine 10 mg/kg ile anestezi sağlandıktan sonra dış kulak yolu ve kulak zarı operasyon mikroskopuyla muayene edildi ve var olan buşonlar temizlendi. Dış kulak yolu ve kulak zarı normal görünümde olan 12 sıçan değerlendirmeye alındı.



DESİBELMETRE

Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (DPOAE) Testi Uygulaması:

Test yapılacak anestezili sıçan, sıcaklığı koruyan bir ısıtıcı battaniye üzerine yerleştirildi. Deney sırasında sıçanın oral sıcaklığının 37.5-39.0 santigrat derece arasında olmasına dikkat edildi. Bu sıcaklık aralığının sıçan OAE'ları üzerine herhangi bir etkisi olmadığı bildirilmiştir.⁴⁷ Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar Otodynamics ® Ltd. İLOv6 cihazıyla yenidoğan probu kullanılarak ölçüldü.

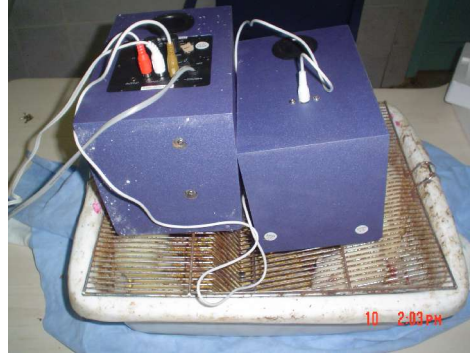
Kobay hayvanının kafası yere yatay pozisyona getirildikten sonra dış kulak kanalları dar olduğundan probun yerleştirilmesinde plastik adaptör kullanıldı. Cihazdaki prob göstergesi ve uyarın dalga formu uygun konfigürasyonu ile cihazın uygun ölçüm pozisyonunda olduğu görüldükten sonra ölçüme başlandı. 12 sıçanın 22 kulağında bu düzenekte ölçüm yapıldı.

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (2f1-f2 kübik distorsiyon ürünü bileşenleri) İLOv6 (Otodynamics® Ltd) cihazı kullanılarak General Diagnostic modunda ölçüldü. f2 ve f1 frekansları arasındaki oran (f2/f1) 1.22 olacak şekilde tutuldu. Uyarın şiddeti f1 frekansı için L1, ve f2 frekansı için L2 olarak alındı ve L1-L2 10 dB SPL (L1=65, L2=55) düzeyinde tutuldu. Sonuçlar birincil tonların (f1 ve f2) geometrik ortalamasında gösterildi. Otoakustik emisyonlar dış kulak kanalındaki iki adet uyarın (f1 ve f2) için iki farklı hoparlör kullanılarak uyarıldı. DPOAE'ler dış kulak kanalındaki mikrofon ile 2f1-f2 frekansında ölçüldü ve f1 ve f2'nin geometrik ortalamalarında 1001, 1501, 2002, 3003, 4004, 6006 ve 7996 frekanslarında kaydedildi. Test süresi yaklaşık 30 sn idi. DPOAE amplitüdlerinin gürültü eşiğinin 3 dB üstündeki değerleri anlamlı kabul edildi. 51,68 Ölçümler gürültü düzeyinin 45 dB'i geçmediği bir odada yapıldı.

DPOAE sonuçlarının değerlendirilmesinde; elde edilen 2f1-f2 kübik distorsiyon ürünleri f1 ve f2'nin geometrik ortalamasında yani 1001, 1501, 2002, 3003, 4004, 6006 ve 7996 Hz frekans bantlarında oluşan sinyalin gürültüye oranı (signal to noise oranı) esas alındı. Çalışmamızda bu oranların her sıçan için ayrı ayrı ortalamaları alındı.

AKUSTİK TRAVMA UYGULAMASI

Gürültü öncesi distorsiyon ürünü otoakustik emülsiyonlar ölçüldü. Çalışmada işitmesi iyi olan 12 sıçan alındı. 1-12 kHz bandında beyaz gürültü elde etmek için tek ünit varyanslı ses üreten MATLAB programı kullanıldı. Daha sonra ses FIR tipi digital filtresi olan 1-12 kHz band dışında 200 frekanslı filtreden geçirildi. Chebychev tipi filtrenin geçiş bandında flet tipi durma bandında ise minimal dalga cevabı vardı. Filtrelenmiş gürültü daha sonra bilgisayar tabanlı Wav dosyasında kaydedildi. 2 sıçan çalışma sırasında öldü. Ölen hayvanlar çalışma dışı bırakıldı. Gürültü sonrası sıçanlara tekrar ketamin ve xylacine ile anestezi verilerek ikinci DPOAE testi ilk testteki kriterlere sadık kalınarak yapıldı.



Gürültü Verilmesi



Peroral Trimetazidin Tedavisi

BULGULAR

Biri çalışmanın 2. gününde, diğeri çalışmanın 4. gününde klinik bulgular düzelmeden ölen iki adet kobay çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma Grubu : Akustik travma sonrası ani işitme kaybı gelişen 5 kobayın, gürültü sonrası peroral yolla verilen trimetazidin tedavisiyle günde 5-10 Db artışlarla 5 günün sonunda işitme kaybı tama yakın düzeldi.

Kontrol Grubu : Akustik travma sonrası ani işitme kaybı gelişen 5 kobayın, gürültü sonrası spontan düzelmesi 2-6 Db artışlarla 5 günün sonunda işitmelerinde düzelme gözlendi.

Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında, işitmenin düzelme süreleri ve düzelme düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulundu.

Test-1: Gürültü verilmeden önce

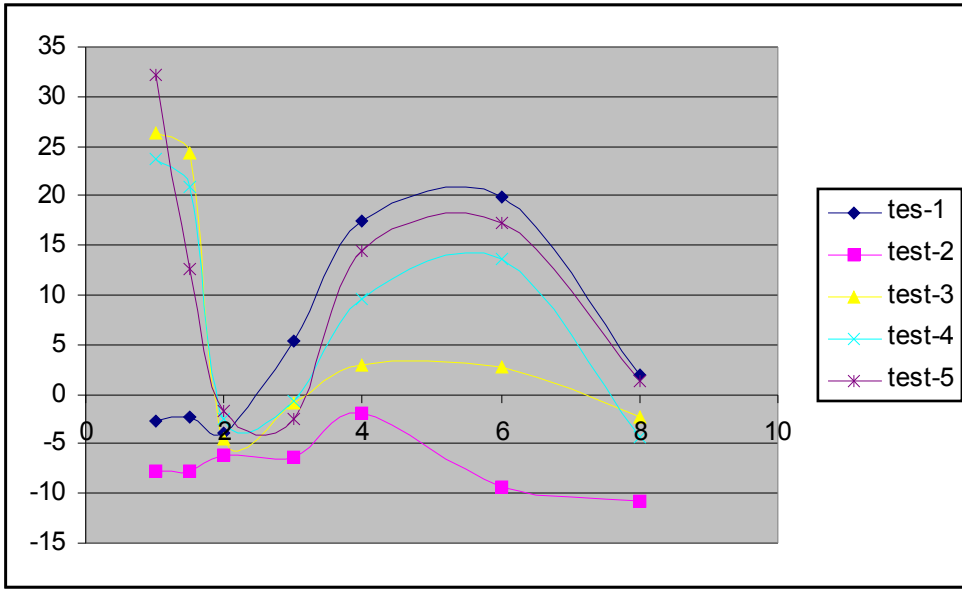
Test-2: Gürültü verildikten bir gün sonra

Test-3: Gürültü verildikten iki gün sonra

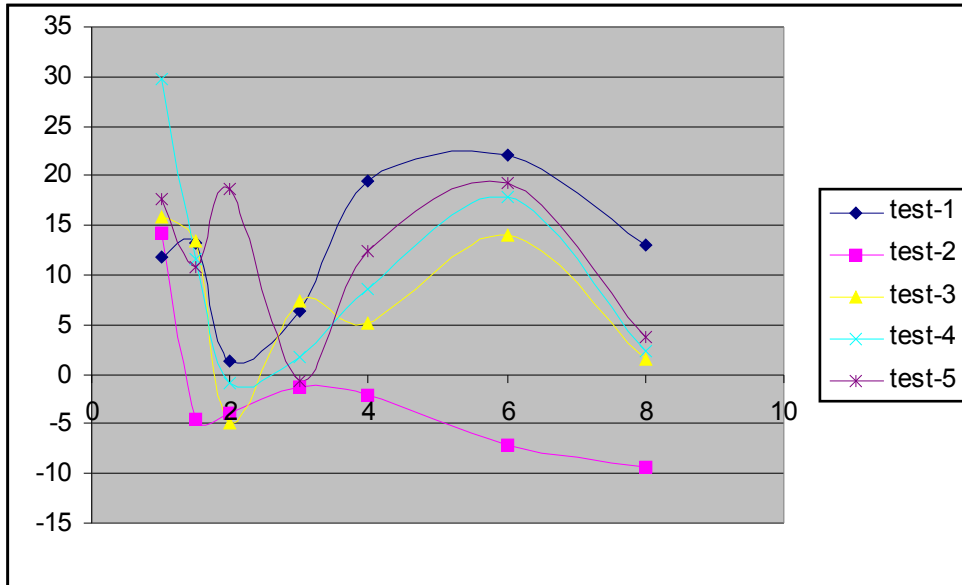
Test-4: Gürültü verildikten  gün sonra

Test-5: Gürültü verildikten dört gün sonra

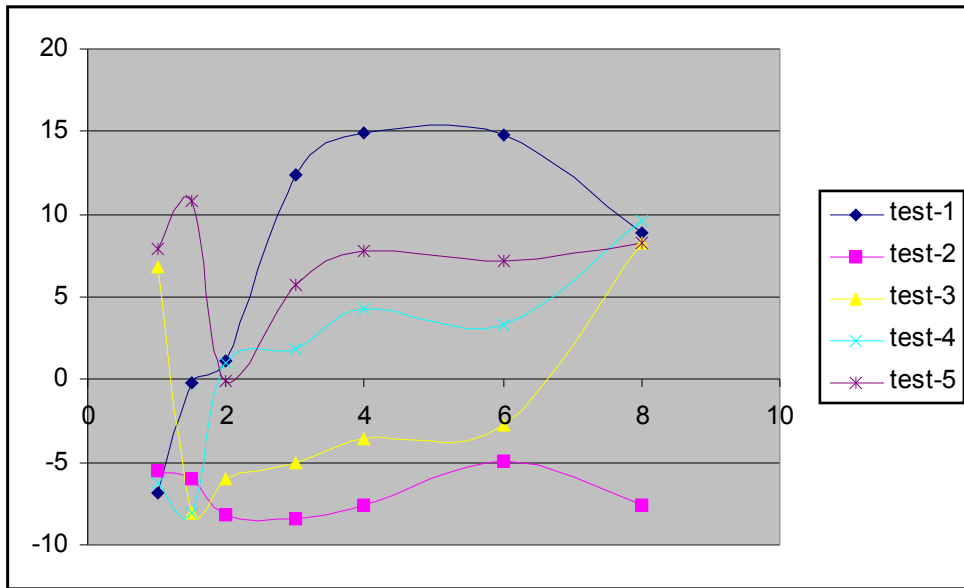
Test-6: Gürültü verildikten beş gün sonra



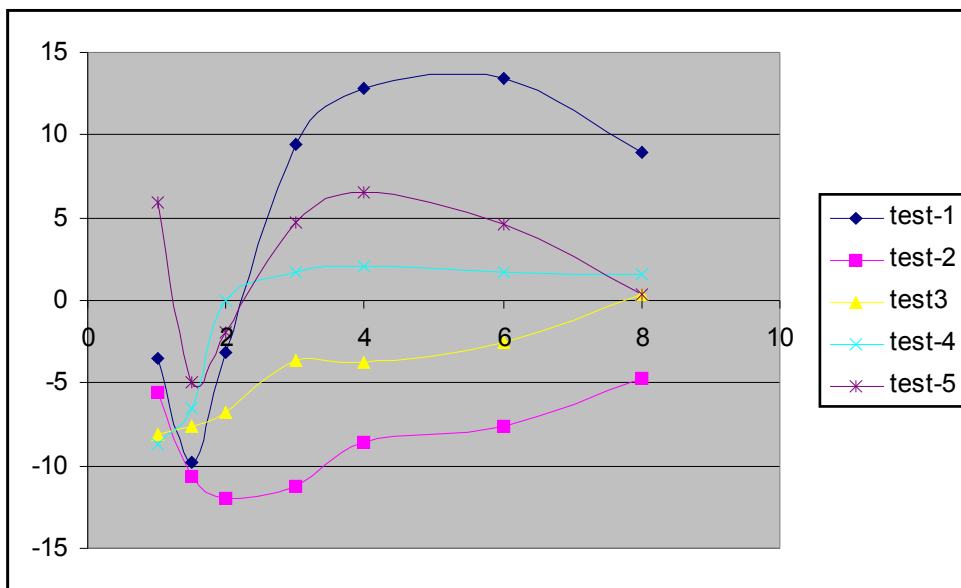
Çalışma Grubu - Sağ Kulak (Trimetazidin Verilen Grup)



Çalışma Grubu - Sol Kulak (Trimetazidin Verilen Grup)



Kontrol Grubu - Sağ Kulak



Kontrol Grubu - Sol Kulak

TARTIŞMA

Geçen yüzyılda koklear fonksiyonun fizyolojisini anlayabilmek için birçok çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte, bilgilerimiz henüz iç kulak hastalıklarının tanı ve klinik tedavisinde yeterince ilerleme göstermemiz için yeterli değildir. Farklı bir hastalık olmaktan daha çok bir klinik semptom olan, ani sensörinöral işitme kaybının patofizyolojisi birçok hastada henüz açık bir şekilde anlaşılamamıştır. Glukokortikoidler bazı hastalarda faydalı olmuştur. Hastaların büyük bir bölümünde vasküler risk faktörleri kontrol grubu ile kıyaslandığında daha sık görülür. İlginçtir ki hastalar genellikle işitme kaybı ortaya çıkmadan önce fiziksel ya da psikolojik strese maruz kalmışlardır. Aşırı fiziksel çalışma dehidrasyona ve ekstrasellüler osmolaritenin dolayısıyla intrasellüler osmolaritenin artmasına yol açar. Ek olarak hemokonsantrasyon koklear perfüzyonu kötü etkiler ve dolayısıyla osmolarite değişiklikleri koklear fonksiyonlara direkt etki eder.

Ani işitme kaybı etyopatogenezinde en önemli nedenler viral ve vasküler olaylar olup hastalık esasen vasküler patoloji zemininde gelişmektedir.¹⁰⁴ Jaffe,⁶⁰ viral patolojinin kan akımını üç şekilde etkilediğini vurgulamıştır. Eritrositlerle birleşen virüsler hemaglutinasyona, direk olarak hiperkoagülasyona ya da kapiller endotelindeki hücrelerde ödem oluşturarak obstrüksiyona neden olmakta ve iç kulak kanlanmasını engellemektedirler. Vasküler etyoloji ise a.auditiva' da spazm, tromboz, emboli ile iç kulak dolaşımının engellenmesi şeklinde olabilir. Neden ne olursa olsun koklear mikrosirkülasyon bozukluğu sonucu gelişen oksijen eksikliği esas rolü oynamaktadır. Kokleanın iskemiye toleransı düşüktür. Beal,⁹ AİK'lı hastaların otopsi incelemelerinde tektoriyal membranda, Korti organı ve stria vasküleriste atrofi, hafif fibrozis ve osifikasyon tespit etmiştir. Nomura¹⁰⁴ ise en önemli etkenin tektoriyal membrandaki değişiklikler olduğunu öne sürmektedir.

AİK tedavisinde koklea mikrosirkülasyonunu düzeltmek amacıyla farklı tedaviler kullanılmaktadır.^{38,134} Bunlar: Stellat ganglion blokajı (servikal sempatektomi), vasküler nedene yönelik vazodilatörler (papaverin, histamin, nikotinic asit, karbojen), antikoagulan tedavi (heparin, kumadin), plazma genişleticileri (dexstran), olası enflamasyonu gidermek için kortikosteroidler olarak sıralayabiliriz. Ayrıca diüretik,

sedatif, adenozintrifosfat, antiviral ajan (Asiklovir) da kullanılmıştır.¹²¹ AİK; otoimmün bir hastalık olarak kabul edilerek tedavisinde azothioprin de kullanılmıştır.^{62,64} Tüm bu ilaçlar kanın sirkülasyonunu düzeltmek ve iç kulaktaki oksijen basıncını artırmak için kullanılırlar.

İdiopatik ani işitme kaybında medikal tedavinin spontan iyileşmeye üstünlüğü gösterilememiştir.⁵⁶ Bunun nedeni spontan iyileşmenin ilk iki hafta içinde olguların % 60-65 'inde gerçekleşmesidir.

Wilson ve Moskowitz'in çift kör çalışmalarında plasebo grupta % 38-44 iyileşme gerçekleşirken, steroid tedavisinde %78-89 arasında iyileşme bildirilmektedir.⁹⁹ Shiraishi¹³² tarafından antikoagülan tedavini uygulandığı olgularda % 42 tam iyileşme, % 18 belirgin iyileşme ve % 16 orta düzeyde iyileşme bildirilmektedir.^{31,132} Kubo⁷³ antikoagülan tedavi ile % 61, steroid tedavisi ile % 53 iyileşme gerçekleştiği bildirilmiştir.

Medikal tedavide en sık kullanılan ajanlardan biri olan kortikosteroidlerin stria vasküleriste enflamasyonu azalttığı düşünülmektedir.¹⁰¹ Stokroos,¹²⁹ deneysel çalışmasında Herpes simplex Tip1 virüs ile AİK oluşturduğu piglerde prednizolon ve asiklovir'in birlikte kullanımının tek başlarına oranla işitme düzelmesinin daha erken başlamasına ve daha az koklear hasara neden olduğunu göstermiştir. Hughes⁵⁹ ise idiyopatik ani işitme kaybı tedavisinde steroid, tuzsuz diyet, diüretik ve karbojen önermektedir.

Pentoksifilin bir teofilin derivesi olup trombozite agregasyonunu ve eritrositlerin patolojik rijiditesini azaltır. Böylece kan viskozitesini azaltarak kan akımını artırır.¹⁶ Lavanchy ve Martin,⁸¹ fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada trimetazidinin hücre içi ATPaz aktivitesi için gerekli olan enerjiyi koruyarak iskeminin neden olduğu ani işitme kaybını önlediğini göstermişlerdir.

Vaudry ve ark.⁶⁷ tarafından yapılan bir çalışmada, kurbağa modelinde perilenfatik alanda serbest oksijen radikalleri oluşturmak üzere phenazine methosulfate (PMS) uygulanmış ve bunun sonucunda afferent nörotransmitter salınımında azalma meydana gelmiş. Diğer yandan başka gruba da PMS ile birlikte trimetazidin uygulanmış ve TMZ'nin, PMS'in yaptığı etkileri önlediği görülmüş ve TMZ'nin kokleovestibüler sistem üzerinde iskeminin indüklediği serbest oksijen radikallerinin etkilerini ortadan kaldırdığı sonucuna varılmıştır.

Haguneauer ve ark.⁴⁷ tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada dejeneratif hipoakuzisi olan 228 hasta üzerinde 6 aylık süre ile verilen trimetazidin'in saf ses odyometrisi (p=0,002) üzerinde özellikle yüksek frekanslarda ve konuşma odyometrisi üzerinde kayda değer artış görüldüğünü bildirmişlerdir.

Wayof ve ark.⁶⁹ tarafından çok merkezli, çift körbir çalışmada, 325 kokleovestibüler şikâyetleri olan hastaya verilen trimetazidinin ikinci ayın sonunda semptomların belirgin düzelme olduğunu göstermişlerdir.

Ünal O.F ve ark tarafından sıcanlar üzerinde bir çalışmada palitaksel, gentamisin, palitaksel+ TMZ, gentamisin+TMZ alan grupların ABR ölçümleri karşılaştırıldığında tüm gruplarda kontrol işitme eşikleri başlangıca göre daha yüksek ses şiddetinde alınmasına rağmen TMZ alan grupların, almayanlara göre işitmelerindeki kayıp daha az olmuştur. Histopatolojik olarak gentamisinin ve palitaksel alan gruplarda spiral limbus (SL)'de vakuolizasyon ve SL 'de fibroblastlarda seyrekleşme orta derece görülürken, stria vaskularis (SV)' de belirgin derecede vakuolizasyon tespit edildi. Palitaksel+TMZ ve gentamisin+TMZ alan gruplarda SL'de hafif derecede vakuolizasyon tespit edilerek SV, Reisner membran ve Corti organının normal olduğu görülmüştür.²⁴¹

Otoakustik emisyonların üretim yeri dış titrete tüylü hücrelerdir. Ototoksik ilaçlar, hipoksi ve akustik travma ile dış titrete tüylü hücrelerin tahribi otoakustik emisyonların üretimini engelleyecektir. Otoakustik emisyonların elde edilebilmeleri için sağlıklı bir orta kulak yapısı gereklidir. Sağlıklı bir orta kulak yapısında bile kokleadan yansıyan enerjinin yaklaşık 12 dB kayba uğradığı bilinmektedir.¹²² Orta kulaktaki negatif ve pozitif basınç değişikliklerinde otoakustik emisyon amplitüt ve dalga tekrarlanabilirliği "reproduksibilit" oranlarında belirgin değişiklikler meydana gelir. Bu sebeple herhangi bir nedenle otoakustik emisyon ölçümü yapılırken orta kulağın durumu mutlaka değerlendirilmelidir.^{19,113,125,127,130}

Otoakustik emisyonlar koklear mikrofonik potansiyellere benzerler ve afferent nöral sistemden bağımsız olarak nöral cevapla bağlantıları yoktur. Vestibülokoklear sinirin kesilerek iletimin iptal edildiği çalışmalarda işitsel beyin sapı uyarılı cevapları ortadan kalktığı halde dış titrete tüylü hücrelerden sağlıklı otoakustik emisyon kayıtları elde edilebilmiştir.^{55,78} Bununla birlikte efferent nöral sistem uyarılarak otoakustik emisyonların üretiminde değişiklik yapmak mümkündür. Bu değişiklik genellikle amplitüdlerin azalması şeklinde olmaktadır. Ancak otoakustik emisyonların oluşmaları için efferent nöral sistemin varlığı şart değildir.^{70,86,143,146,148}

Otoakustik emisyon ölçümlerinin klinik kullanımında invaziv olmaması, ağrısız olması, anestezi gerektirmemesi, hastanın genel durumundan bağımsız olup çocuk (özellikle yenidoğanlarda koklear fonksiyonları ölçmek açısından faydalıdır) ve mental retarde hastalara rahatlıkla uygulanabilmesi, objektif bir test olması, hassas bir ölçüm olması, sonucun kesin olması ve test süresinin kısa olması gibi avantajları, geniş hasta guruplarının taranabilmesini mümkün kılmaktadır.

Tarama testi olarak kullanım otoakustik emisyonların en sık kullanıldığı kollardan biridir. Günümüzde prenatal dönemde sensörinöral işitme kaybına sebep olabilecek durumlara maruz kalmış annelerin çocuklarında (rubeola, toksoplazma, kernikterus, düşük doğum ağırlığı, prematür doğum vs) menenjit gibi hastalıklar geçiren çocuklarda, endüstriyel gürültüye maruz kalan kalabalık guruplarda güvenle kullanılabilir bir tarama testidir.

Postpartum birinci gün bile ölçümler kullanılabilir (TEOAEs). Aslında 32. Gestasyon haftasında dış titretilen hücreler gelişimlerini tamamlamışlardır ve emisyon cevabına hazırdırlar. Bir çok merkezde önerilen, uygulamanın ikinci gün yapılmasının sebebi, amnios mayinin orta kulaktan absorbe olması nedeniyledir.^{14,50,52,84}

Wit ve Risma deney hayvanlarında kısa koklea nedeniyle emisyon latansının çok kısa olacağını ve uyarılara verilen cevabın saptanamaması neticesinde klik uyaran emisyonların alınamayacağını iddia etmişler ve çalışmalarında sıçanlarda klik uyaran emisyon alamamışlardır.¹⁵³ Buna karşılık yapılan diğer çalışmalarda deney hayvanlarında TEOAE başarıyla alınabilmektedir.

DPOAE için ise bu tartışma söz konusu değildir. Küçük deney hayvanlarında bile rahatlıkla alınabilmektedir.^{8,12,14,52,57,66}

Otoakustik emisyonlar BERA ile zaman zaman karşılaştırılmakta ise de tarama metodu olarak TEOAE ucuzluğu, fazla süre gerektirmemesi, non invazifliği ve pasif kooperasyonla yapılabilmesi bakımından tarama yönünden üstün gözükmektedir. Fakat unutmamalıdır ki bu iki test aynı endikasyonlarda kullanılmazlar ve otoakustik emisyonlar eşik için bir bilgi vermezler.

DPOAE, TEOAE kadar geniş çalışmalara sahip değilse de, DPOAE günümüzde TEOAE ye göre daha popüler olma yolundadır. Bunun nedeni ise 8000 Hz e kadar uzanan frekans genişliğidir.

Ancak kobaylarda otoakustik emisyon ölçümü yaparken karşılaşılan en önemli sorun kobay dış kulak yolunun çok dar olması ve bu nedenle probun yerleştirilmesinde

zorlukla karşılaşılmasıdır. Khvoles ve arkadaşları probun ucuna ince bir tüp taktıktan sonra tüpü dış kulak yoluna yerleştirmişler ve herhangi bir artefakt oluşmadığını gözlemlemişlerdir.⁶⁸ Biz de çalışmamızda probu dış kulak yoluna sıkıca oturtabilme için, E tipi yenidoğan probunun ucuna, arada en küçük boyda timpanometri probu olacak şekilde yaklaşık 1 mm çapında feeding (No:8) tüpten hazırlanan kanül monte ettik.

İyi bir sedasyon ve probun sağlam yerleştirilmesiyle aynı uyarın verilerek oluşturulan distorsiyon farklı zamanlarda yapılan kayıtlarda ± 5 dB'lik bir fark yaratabilir.¹³ Farklı zamanlarda yapılan iki farklı ölçümde DPOAE ve gürültü eşiği değişecektir. Signal to Noise oranı DPOAE cevaplarını değerlendirmek için DPOAE amplitüdlerine göre daha güvenilirdir. Biz de çalışmamızda bu oranı esas aldık.^{13,51} Ayrıca Ketamin anestezisinin chincihillalarda DPOAE büyüklüğünü 2.9 dB, TEOAE ları da 1.1 dB arttırdığı görülmüştür.³⁹

Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon ölçümlerindeki azalma seçilen L1 ve L2 uyarın seviyesinden bağımsızdır. Genellikle düşük seviyelerle oluşturulan Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar daha hassastır. Deneysel olarak oluşturulan koklear kan akımı bozuklukları; düşük uyarın ile oluşturulan Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonları yüksek uyarınla oluşturulan Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlarından daha hızlı ve daha çok etkiler.^{149,150} Yapılan bölgesel kan akımı ölçüm çalışmaları göstermiştir ki hiperosmolar sıvı infüzyonu koklear kan akımında önemli bir değişiklik yapmamaktadır.¹³⁹ Bununla birlikte koklear kan akımında hafif bir artış görülmüştür.^{79,80,139} Kokleaya benzer bir şekilde serebellum da anteroinferior serebellar arterden beslenir ve kan akımı otoregülasyonu koklea damarlarındaki regülasyona çok benzer.¹⁰⁸ Koklea gibi çok küçük organlarda kan akımının tespit edilmesindeki en büyük problem, standart sapmanın çok büyük olmasıdır. Yani kan akımındaki küçük değişiklikler koklea gibi çok küçük organlarda büyük değişikliklere yol açabilir. Disseke edilmiş kokleanın ağırlığı 80-100 mg arasında değişmektedir. Koklear kan akımının değeri organın ağırlığı ve büyüklüğü göz önünde bulundurulduğunda daha iyi anlaşılabilir. Damarları tutan sistemik hastalıkların, hemodinamik kontrol mekanizmalarındaki bozukluğun ya da hemodinamik kontrol mekanizmalarının kapasitesinin üzerindeki değişikliklerin, koklea fonksiyonlarında bozulmalara yol açabileceği çok açıktır.

Biz yaptığımız bu çalışmada, her iki grupta ki işitme kazançları 250-500-1000-2000-4000 frekanslarda gürültü sonrası günlerde anlamlı düzelme bulunmuştur. Ancak iki grup karşılaştırıldığında trimetazidine uygulanan grupta iyileşme hızını daha yüksek olduğu özellikle yüksek frekanslarda düzelmenin daha belirgin olduğu kontrol grubunda ise düzelmenin spontan olarak gerçekleşebildiği görüldü. Bu sonuç akustik travmanın (özellikle ani sağırılık durumlarında) iskemiye neden olduğunu ve iskeminin hücrel rahatsızlıkları tetiklediğini bunu da ATP seviyesindeki düşüş ve Na-K pompasında fonksiyon bozukluğu ile birlikte intrasellüler K^+ değişimi ile gerçekleşmektedir. Böylece hücre membran potansiyeli değişmekte ve nörosensoryel bozukluklar ortaya çıkmaktadır.^{47,49}

Trimetazidine, intrasellüler asidozu önlemekte, iskeminin neden olduğu intrasellüler K^+ sızıntısını azaltarak ve böylece ATP üretim sisteminin gerek duyduğu aktiviteyi sağlamaktadır. Dış titretili hücrelerin hareketlerinin ve dolayısıyla fonksiyonlarının, içinde buldukları ortamın hidromekanik özelliklerinden az da olsa etkilendiğini, iç kulakta yüksek fonksiyon gösteren hücrelerin ortam şartlarına daha duyarlı olduğunu gösterdi.

SONUÇ

1. Çalışmaya alınan tüm sıçanlarda akustik travma oluşturabildik.
2. Akustik travmaya bağlı olarak alçak frekansları tutan sensörinöral işitme kaybı meydana getirdik.
3. 2000 Hz ve altındaki frekanslar için trimetazidine alan grup ile almayan grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
4. 4000 Hz'den sonra her iki grupta işitme kaybı görülmekle beraber trimetazidin uygulanması akustik travmanın oluşturduğu işitme kaybını anlamlı bir şekilde azaltmıştır. Çalışmamızın başında 12 sıçanın 24 kulağında distorsiyon ürünü otoakustik emisyonları elde ettik ve sonunda 2 sıçanın ölmesi nedeniyle 10 kobayın 20 kulağında ölçüm yapabildik. Bu da literatür bilgileriyle uyumlu olarak distorsiyon ürünü otoakustik emisyonların sıçanlarda da kolaylıkla alınabildiğini gösterdi.
5. İç kulağın kompleks yapısını ve işleyişini anlamak ve bu şekilde çeşitli hastalıklardan -işitme kaybı- korunmak, bu hastalıkların getirdiği maddi, manevi zararları önlemek amacıyla daha çok çalışma yapılmasının gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

KAYNAKLAR

1. Abbas PJ. Physiology of the auditory system. In: Otolaryngology Head and Neck Surgery. Ed: Cummings CW, Mosby Year Book Inc, 2nd ed, St. Louis Missouri,1993. pp 2566-2603
2. Akyıldız NA. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Vol 1 Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara, 1998; Temporal Kemik ve İşitme Organının Anatomisi s: 22-57
3. Akyıldız NA. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Vol 1 Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara, 1998; İşitme Fizyolojisi s:77-128
4. Arslan A, Değer K, Kayhan V. Ani işitme kayıpları. Türk ORL Arşivi 1990 ;29:1912
5. Arts HA. Sudden sensorineural hearing loss. In: Cummings CW, Frederickson JM, Harker LA eds. Otolaryngology Head and Neck Surgery, 3rd ed St.Louis, 1998.pp 2923-33
6. Ballenger JJ., Snow JB. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 15th edition. Williams and Wilkins. Baltimore. Anatomy of the Ear. 1996 838-857
7. Ballenger JJ., Snow JB. Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. 15. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 2000. İşitme ve Vestibüler Sistemlerin Fizyolojisi 879-900
8. Banfils P, Ava P, Francis M, Troteux J, Norey P. Distortion Product Otoacoustic Emissions in Neonates. Normative Data. Acta Otolaryngol (Stockh) 1992; 112: 739-744
9. Beal DD, Hemenway WG, Lindsay JR. Inner ear pathology of sudden deafness. Histopathology acquired deafness in the adult coincident with viral infection. Arch Otolaryngol 1967;85:591-8
10. Belardinelli, R., Purcaro, A. Trimetazidine improves the contractile response of hibernating myocardium to low-dose dobutamine in ischemic cardiomyopathy.
11. Brucker, J. Trimetazidine : Efficacy in ENT pathology. Gazette Medicale de France, 89,904-911,1982.
12. Brown AM, Kemp DT. Suppressibility of the 2f1-f2 Stimulated Acoustic Emissions in Gerbil and Man. Hear Res. 1984; 13: 29-37
13. Brown AM, McDowell B, Forge A. Acoustic Distortion Products can be Used to Monitor the Effects of Chronic Gentamycine Treatment. Hear. Res. 1989; 42:143-156

14. Brown AM. Acoustic Distortion from the Rodent Ears: a Comparison of Responses from Rats, Guinea Pigs and Gerbils. *Hear Res* 1987; 31:25-38
15. Brownell WE. Outer Hair Cell Electromotility and Otoacoustic Emissions. *Ear Hear* 1990;11:82-92
16. Browning GG, Gatehouse S, Lowe GD. Blood viscosity as a factor in sensorineural hearing impairment. *Lancet* 1986;18:121-123
17. Byl FM. Seventy six cases of presumed sudden hearing loss occurring in 1973: Prognosis and incidence. *Laryngoscope* 1977;87:817-25
18. Byl F.M.; Sudden hearing loss: Eight years experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope* 84;647-661
19. Campell KCM., Durrant J. Audiological Monitoring for Ototoxicity. *The Otolaryngologic Clinics of North America*. 1993; 26(5):903-917
20. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schüller DE. 3th ed. Mosby Year Book, St. Louise, 1998. Vol 4. Anatomy of the Skull Base, Temporal Bone, External Ear and Middle Ear. 2533-2546
21. Cogan DG. Syndrome of nonsyphilitic interstitial keratitis and vestibuloauditory symptoms. *Arch Ophthalmol* 1945;33:144
22. Cole RR, Jahrdoerfer RA. Sudden hearing loss: an update. *Am J Otol* 1988;9:2111-5
23. Coyas , A:Assesment of trimetazidine activity in cochleovestibular disorders of ischemic origin. A Crossover Plasebo Controlled Trial. *Drugs of Today*,26,97-102,1990.
24. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schüller DE. 3th ed. Mosby Year Book, St. Louise, 1998. Vol 4. Anatomy of the Skull Base, Temporal Bone, External Ear and Middle Ear. 2533-2546
25. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schüller DE. 3th ed. Mosby Year Book, St. Louise, 1998. Vol 4. Physiology of the Auditory System. 2831-2875
26. Çakır N. Otolaringoloji, Baş ve Boyun Cerrahisi. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 1999. Kulak Anatomisi ve İşitme Fiziyojisi 2-15.
27. Daniela TB, Pereira RC, David RB, Priscila N. Isotonic NaCl Intake by Cell-Dehydrated Rats. *Physiology & Behavior* 76 (2002) 501-505
28. Davies, K.J.A., Goldberg, A.L. Proteins damaged by oxygen radicals are rapidly degraded in extracts of red blood cells. *J.Biol. Chem*,262,8227-8234,1987

29. Davies, K.J.A., Lin, S.W., Pacifici, R.E. Protein damage and degradation by oxygen radicals: IV Degradation of denaturated protein. *J.Biol. Chem.*262,9914-9920,1987
30. Detry JM, Sellier P, Pennforte S. Trimetazidine, a new concept in the treatment of angina : Comparison with propranolole in patients with stable angina. *Br J Clin Pharmacol*,37,279-88,1994.
31. Edmons C, Lowry C, Pennefather J. *Diving and Subaquatic Medicine*. Diving Medical Centre publ. Sydney NSW Australia, 1976.pp:256-9
32. Einer H, Tenndborn L, Axelsson A, Edström S. Sudden sensorineural hearing loss and hemostatic mechanisms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:536-540.
33. Erdem T, Ozturan O, Miman MC: Exploration of the Early Auditory Effects of Hyperlipoproteinemia and Diabetes Mellitus Using Otoacoustic Emissions. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003,
34. Esmer N, Kulak anatomisi ve fizyolojisi. In: *Klinik odyoloji*. Ankara 1995.pp 15-43
35. Esmer N., Akiner MN., Karasalihoğlu AR., Saatçi MR. *Klinik Odyoloji 1. Baskı Özlük Matbaacılık Ankara 1995 Bölüm 6 İşitmenin Değerlendirilmesinde Elektrofizyolojik Teknikler*. 123-136
36. Fantini E, Demaison L, Sentex E, Grynberg A, Athias P. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation. *J Mol Cell Cardiol*. 26, 949-958,1994
37. Fantini E, Athias P, Demaison L, Grynberg A., Protective effects of trimetazidine on hypoxic cardiac myocytes from the rat. *Funda Clin Pharmacol*,11,427-439,1997
38. Fisch U, Nagahara K, Pollak A. Sudden hearing loss. *Circulatory*. *Am J Otol* 1984;5:488-91
39. Flock A, Orman S. Micromechanical Properties of Sensory Hairs on Receptor Cells of the Inner Ear. *Hear Res*. 1983 Sep; 11 (3): 249-260
40. Flock A. Contractile Proteins in Hair Cells. *Hear. Res*. 1980 Jun; 2 (3-4): 411-412
41. Ghoreishi S:M:, Trimetazidinin fare modelinde parenteral uygulamasının kokleovestibüler sistem üzerindeki olası sitoprotektif etkisinin araştırılması,HÜ Tıp Fak.K.B.B Uzmanlık Tezi, 2001
42. Gray H. *Anatomy Descriptive and Surgical Paragon Book Service Ltd. London. 1995 Organs of Sense-Ear* 577-591

43. Guareniri C, Muscari C. Beneficial effects of trimetazidine on mitochondrial function and superoxide production in the cardiac muscle. *Cardiovasc. Drugs Ther.*,4,814-5,1990
44. Gürsan Ö, Akçay A. Ani işitme kayıpları. *Türk ORL Arşivi* 1992;30(1):17-19
45. Gürsel B, Şenvar A. Ani işitme kaybının etyolojisi. *Türk ORL Bülteni* 1977;241-248
46. Haguenaer J.P., The activity of trimetazidine in the primary treatment of Meniere's Disease and vertigo of vascular origin. *Praticien*,360,65-68,1980
47. Haguenaer J.P., Trimetazidine in degenerative hypoacusis: Feffects on hearing and integration. *Drugs of Today*, 26,59-65,1990
48. Haguenaer J.P., Controlled double-blind study vs a reference product of the activity of trimetazidine in the basic treatment of Meniere's disease and vascular vertigo. *Les Cahiers d'O.R.L-special supplement*,1985
49. Harpey C, Clauser P, Labrid C. Trimetazidine , a cellular anti ischemic agent. *Cadiovasc. Drugs Rev.*,6,292-312,1989
50. Harris FP, Lonsbury-Martin BL, Stegner BB, Coats AC, Martin GK. Acoustic Distortion Products in Humans: Systemic Changes in Amplitudes as a Function of f2/f1 Ratio. *Journal of Acoustic Society of America*. 1989; 85: 22
51. Hatzopoulos S, Stefano DM, Campbell KCM, Falgione D, Ricci D, Rosignoli M. Cisplatin Ototoxicity in the Sprague Dawley Rat Evaluated by Distortion Product Otoacoustic Emissions. *Audiology*. 2001; 40: 253-264
52. Henley CM, Owings MH, Stagner BB, Martin GK. Postnatal Development of the Ear. *Hear Res*. 1989; 43:141-148
53. Hildesheimer M, Blocch F, Muchnik C. Blood viscosity and sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head and Neck surg* 1990; 116:820-823
54. Hilger AW, Furness DN, Wilson JP. The Possible Relationship Between Transient Evoked Otoacoustic Emissions and Organ of Corti Irregularities in the Guinea Pig. *Her. Res*. 1995; 84: 1-11
55. Hiromi U, Seiichi N, Michitaka H. Effects of Effusion in the Middle Ear and Perforation of the Tympanic Membrane on Otoacoustic Emissions in Guinea Pigs. *Heraing Research* 1998; 122: 41-46

56. Hoffman G, Bohmer D, Desloovere C. Hyperbaric oxygenation as a treatment for sudden deafness and acute tinnitus. Proceeding of XI th International Congress on Hyperbaric Medicine, China, 1993. pp 146-52
57. Horner KC, Lenoir M, Bock GR. Distortion Product Otoacoustic Emissions in Hearing-Impaired Mutant Mice. Journal of Acoustic Society of America. 1985; 78: 1603-1611
58. Hotz MA., Harris FP., Probst R. Otoacoustic Emissions: An Approach for Monitoring Aminoglycoside-ototoxicity. Laryngoscope 1994; 104: 1130-1134
59. Hughes GB. Sudden hearing loss. In: Current Therapy in Otolaryngology Head and Neck Surgery . Gates GA, Ed. St. Louis, Mosby, 1998. pp 41-4
60. Jaffe BF. Sudden deafness. An otologic emergency. Arch Otolaryngol 1967; 86: 55-60.
61. Jaffe BF. Hypercoagulation and other causes of sudden hearing loss. Otolaryngologic Clinics of North America 1975; 2: 395-403
62. Kanzaki J. Immune mediated sensorineural hearing loss. Acta Otolaryngol 1994; 514: 70-72
63. Kathleen CM, Campbell M, Durrant J. Audiologic Monitoring For Ototoxicity. Otolaryngologic Clinics of North America. 1984; 76: 442-448
64. Katircioğlu S, Katircioğlu S, Sunay T. Azo thiopurine combined with corticosteroid therapy in sudden hearing loss. XV: World Congress of Otolaryngology Head and Neck Surgery, İstanbul, 20-25 June 1993
65. Kay L, Finelli C, Aussedat J. Improvement of long term preservation of the isolated arrested rat heart by trimetazidine : effects on the energy state and mitochondrial function. Am; 26, 791-810, 1993
66. Kemp DT, Brown AM. Ear Canal Acoustic and Round Window Electrical Correlates of 2f1-f2 Generated in the Cochlea. Hear Res. 1984; 13: 39-46
67. Kemp DT. Stimulated Acoustic Emissions from Within the Human Auditory System. Journal of Acoustic Society of America 1978; 64: 1386-1391
68. Khvoles R, Freeman S, Sohmer H. Transient Evoked Otoacoustic Emissions in Laboratory Animals. Audiology. 1999; 38: 121-126
69. Kızılay A, Ozturan O, Erdem T, Kalcioğlu MT, Miman MC. Effects of Chronic Exposure of Electromagnetic Fields From Mobile Phones on Hearing in Rats. Auris Nasus Larynx. 2003 Aug; 30(3): 239-245 Abstract

70. Kim S, Frisina DR, Frisina RD: Effects of age on Contralateral suppression of Distortion Product Otoacoustic Emissions in Human listeners With Normal Hearing. *Audiology Neurootol* 2002, 7:348-357
71. Korres S, Balatsouras D, Manta P: Cochlear Dysfunction in Patients With Mitochondrial Myopathy. *ORL J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2002, 64:315-320
72. Kronenberg J, Almagor M, Bendet E. Vasoactive therapy versus plasebo in the treatment of sudden hearing loss: a double blind clinical study. *Laryngoscope* 1992; 102: 65-68
73. Kubo T, Matsunaga T, Asai H. Efficacy of defibrigenation and steroid therapies on sudden deafness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*.1998;114:649-652
74. Kuran O. Sistemik Anatomi. İstanbul 1983. 759-788
75. Lafreniere D, Smurzynski J, Jung M. Otoacoustic Emissions in Full-Term Newborns at Risk for Hearing Loss. *Laryngoscope*. 1993; 103:1334-1341
76. Lagadic-Gossman D, Prigent KLE, Feuvray D. Effects of trimetazidine on Ph regulation in the rat isolated ventricular myocyte. *Br. J. Pharmacol*,117,831-838,1996
77. Lamm K, Lamm H, Arnold W. Effect of hyperbaric oxygene therapy in comparrison to conventional or plasebo therapy or no treatment in idiipathic sudden hearing loss, acoustic travma, noise-induced hearing loss and tinnitus. *Adv Otorhinolaryngol* 1998; 54:86-99
78. Lamm K, Arnold W. Effect of isobaric oxygen versus hyperbaric oxygen on the normal and noise-damaged hypoxic and ischemic guinea pig inner ear. *Adv. Otorhinolaryngol* 1998;54:86-99
79. Larsen H, Angelborg C, Hulterantz E. Effect of ethanol on Cochlear Blood Flow. *Arch Otolaryngol* 1981, 233:19-23
80. Larsen H, Angelborg C, Hulterantz E. The effect of Glycerol on Cochlear Blood Flow. *Otorhinolaryngology* 1982, 44:101-107
81. Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Anti-ischemic effects or trimetazidine: PNMR spectroscopy n the asolated rat heart. *Arch. İnt. Pharmacodyn. Ther*;286,97-110,1987.
82. Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Preservation par la trimetazidine du potentiel energetique du myokarde au cours de iskemik et de la repesfusion. Etude par spectroscopie RMN du phosphore sur le coeur isole. *Presse Med*.31,324-328,1984

83. Liao BS, Byl FM, Adour KK. Audiometric comparison of Lassa fever hearing loss and idiopathic sudden hearing loss: evidence for viral cause. *Otolaryngol Head and Neck Surg*; 1992;106:226-229
84. Lonsbury-Martin BL, Harris FP, Stagner BB, Hawkins MD, Martin GK. Distortion Product Otoacoustic Emissions in Humans. I. Basis Properties in Normally Hearing subjects. *Ann Otol. Rhinol. Laryngol.* 1990; Suppl 147: 3-13
85. Lonsbury-Martin BL, Whitehead ML, Henley CM. Differential Effects of Sodium Salicylate on the Distinct Classes of otoacoustic Emissions in Rabbit and in Monkey. *Ass. Res. Otolaryngol. Abst.* 1991; 14: 67
86. Lonsbury BL, Martin GK Otoacoustic Emissions. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 11:361-366
87. Lonsbury-Martin BL. Introduction to Otoacoustic Emissions. *American Journal of Otology.* 1994; 15: Suppl 1:1-3
88. Loyzaga PG, Hernandez E, Carricondo F, Simon F, Broto JP. Trimetazidine prevents lesion induced by intraperitoneal and perilymphatic administration of kainic acid. *Brain Research*, 826,95-103,1999
89. Martin GK, Lonsbury-Martin BL, Probst R. Spontaneous Otoacoustic Emissions in a Non-Human Primate. I. Basic Features and Relations to other Emissions. *Hear. Res.* 1988; 33: 49-68
90. Mazelova J, Popelar J, Syka J: Auditory Function in Presbycusis: Peripheral vs Central Changes. *Exp Gerontol* 2003, 38:87-94
91. Maridonneau-Parini I, Garay RP, Braguet P. The effect of lipid peroxidation on transport function in human erythrocytes. *Biomed. Biochem. Acta.*42,58-62,1983
92. Maridonneau-Parini I, Harpey C. Effect of Trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. *Br.J.Clin.Pharmacol.*20,148-151,1985
93. Martini A, De Demonico F. Trimetazidine Versus Betahistidine in Meniere's disease . *Drugs of Today*, 26,23-31,1990
94. Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol* 1977;86:463-480
95. Miller JM, Dengerink H. Control of inner ear blood flow. *Am J Otolaryngol* 1988;456:27-30

96. Miller JM, Laurikainen EA, Grenman RA. Epinephrine induced changes in human cochlear blood flow. *The Am J Otolaryngol* 1994;15;299-305.
97. Miyake H, Yanagita N. Therapy of sudden deafness. *Acta Otolaryngol* 1988;456:27-30
98. Mody FV, Singh BN, Mohuiddin IH, Coyle KB, Buxton DB, Hansen HW Sumida R, Schelbert HR. Trimetazidine induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. *Am.J.Cardiol*;82,42-49,1998
99. Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1984;94:664-666
100. Moulin A, Bera JC, Collet L. Distortion Product Otoacoustic Emissions and Sensorineural Hearing Loss. *Audiology* 1994; 33: 305-326
101. Nadol J, Wilson W. Treatment of sudden hearing loss is illogical . In controversy in otolaryngology. Edited by JB Snow . Philadelphia 1980; pp23-32
102. Naguib MB, Badr-El Din M, Madian YT: Identification of the Auditory Hazards of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. *J Laryngol Otol.* 2002, 116: 1-5
103. Nakamura M., Yamasoba T., Kaga K. Changes in Otoacoustic Emissions in Patient with Idiopathic Sudden Deafness. *Audiology* 1997; 36:121-135
104. Nakashima T, Fukata S, Yanagita N. Hyperbaric oxygen therapy for sudden deafness. *Adv Otorhinolaryngol* 1998;54:100-9
105. Nakashima T, Yanagita N. Outcome of sudden deafness with and without vertigo. *Laryngoscope* 1993;103:1145-9
106. Nomuro Y, Hiraide F. Sudden deafness. A histopathological study. *The Journal Laryngol. Otol* 1976; 1121-1142
107. Nomuro Y. Diagnostic criteria for sudden deafness, mumps deafness and perilymphatic fistula. *Acta Otolaryngol* 1994;514:52-54
108. Norton SJ. Cochlear Function and Otoacoustic Emissions. *Semin Hear.* 1992; 13: 1-14
109. Norton SJ. Cochlear Function and Otoacoustic Emissions. *Semin. Hearing.* 1992; 13: 1-14
110. Oğuz A, Koca Ö, Ökcün E, Akut işitme kaybı tedavisinde normovolemik hemodilüsyon ve hiperbarik oksijenoterapi. *KBB Postası* 1994;3(1):44-46

111. Ohmls LA, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. Acoustic Distortion Products: Separation of Sensory from Neural Dysfunction in Sensorineural Hearing Loss in Human Beings and Rabbits. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1991; 104: 159-174
112. Okomato M, Shitara T, Nakayama M. Sudden deafness accompanied by asymptomatic mumps. *Acta Otolaryngol* 1994;514:45-48
113. [Owens JJ](#), [McCoy MJ](#), [Lonsbury-Martin BL](#), [Martin GK](#). Otoacoustic emissions in children with normal ears, middle ear dysfunction, and ventilating tubes. *Am J Otol.* 1993 Jan;14(1):34-40
114. Ozturan O, Erdem T, Miman MC: Effects of the Electromagnetic Field of Mobile Telephones on Hearing. *Acta Otolaryngol.* 2002, 122:289-293
115. Özdoğan HC. Kobaylarda Topikal Bifonazol Uygulamasının Ototoksik Etkisinin Transient Evoked Otoakustik Emisyon Yöntemiyle Fonksiyonel Olarak Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği. İstanbul 2000
116. Paparella MM, Schumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL *Otolaryngology* 3th edition W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1991 Volume 1 Basic Sciences and Related Principles. 199-205
117. Paparella MM, Schumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL *Otolaryngology* 3th edition W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1991 Volume 1 Dynamic Properties of the Fluids 206-217
118. Paparella MM, Schumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL *Otolaryngology* 3th edition W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1991 Volume 1 Electrophysiology of the Peripheral Auditory System 219-253
119. Papila İ, Çanakçıoğlu S, Erişir F, Ani işitme kayıplarında viral etkenler. *Türk ORL Arşivi* 1992;30(2):90-92
120. Perlman HB, Kimura R, Fernandez C. Experiments on temporary obstruction of the internal auditory artery. *Laryngoscope* 1959;69:591.
121. Platra E, Sara R. Deafness and Waldenström's macroglobulinemia. *South Med J* 1979;72:2172.
122. Probst R., Lonsbury BL., Martin M., Martin GK. A Review of Otoacoustic Emissions. *Jou. Acous. Som.* 1991; 89: 2027-2067
123. Radomskij P, Schmdit MA, Heron CW: Effect of MRI Noise on Cochlear Function. *Lancet* 2002, 359:1485

124. Renaud JF, Internal pH Na and Ca regulation during cardiac cell acidosis. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 1, 677-686, 1989
125. Pressure [Richter B, Hauser R, Lohle E](#). Dependence of distortion product emission amplitude on primary-tone stimulus levels during middle-ear changes. *Acta Otolaryngol.* 1994 May; 114(3):278-84
126. Rowson KE, Hinchcliffe R, Gamble DR. A virological and epidemiological study of patient with acute hearing loss. *The Lancet* 1975; 1:471-473
127. Ryding M, Konradsson K, Kalm O: Auditory Consequences of Recurrent Purulent Otitis Media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002, 111:261-266 s: 955-960
128. Salducci MD, Chavet-Monges AN, Tillement JP, Albenders E, Testa B, Carrupt P, Crevat A,. Trimetazidine reverses calcium accumulation and impairment of phosphorylation induced by cyclosporine A in isolated rat liver mitochondria. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 277, 417-422, 1996
129. Sandol, Harada T, Loehr A. Sudden deafness, histopathologic correlation in temporal bone. *Ann Otol* 1977; 86:56-61
130. Schloth E, Zwicker E. Mechanical and Acoustical Influences on Spontaneous Otoacoustic Emissions. *Hear Res.* 1983; 11: 285-295
131. Shikowitz MJ. Sudden sensorineural hearing loss. *Medical Clinics of North America* 1991; 75:1239-1250.
132. Shirashi T, Kubo T, Okumuro S. Hearing recovery in sudden deafness patients using a modified defibrigenation therapy. *Acta Otolaryngol* 1993; 501:46-50
133. Sichel J, Plotnik M, Cherny L, Elidian J, Sohmer H. A Unique Animal For Auditory Research. *J. Bas. Clin. Physy. Pharm.* 1997; 8: 206
134. Siegel LG. The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1975; 8:467-473
135. Snow JB, Telian SA. Sudden deafness. In: Paperalla MM Shumnick DA, eds. *Otolaryngology*. Vol 2, 3rd ed 1992. pp 1619-28
136. Spöndlin H. Differentiation of Cochlear Afferent Neurons. *Acta Otolaryngol.* 1981 May-Jun; 91(5-6):451-456
137. Stenklev NC, Laukli E: Transient Evoked Otoacoustic Emissions in the Elderly. *Int. J. Audiology* 2003, 4:87-94

138. Stokroos RJ, Albers FW, Schirm J. Therapy of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Antiviral treatment of experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108(5):423-8
139. Suckfüll M, Winkler G, Thein E, Raab S, Schorn K, Mees K. Changes in Serum Osmolarity Influence the Function of Outer Hair Cells. *Acta Otolaryngol* 1999; 119: 316-321
140. Şehitoğlu MA. ve ark. Surgical Anatomy of the Guinea Pig. *Ear Nose Throat Journal*. 1990; 69: 91-97
141. Takahashi H, Kobayashi S. New indications for hyperbaric oxygen therapy and its complication. *Adv Otolaryngol* 1998;54:1-13
142. Tanaka S, Fukuda S, Suenaga T. Experimental mumps virus induced labyrinthitis: Immunohistochemical and ultrastructural studies. *Acta Otolaryngol* 1988;456:98-105.
143. [Tavartkiladze GA, Frolenkov GI, Kruglov AV, Artamasov SV](#). Ipsilateral suppression effects on transient evoked otoacoustic emission
144. Terzioğlu M, Çakar L. İşitme duyusu. In: *Fizyoloji ders kitabı* 1989;430-453
145. Thorne et al. Cochlear fluid space dimensions for six species derived from reconstructions of three-dimensional magnetic resonance images. *Laryngoscope*. 1999 Oct;109 (10):1661-8
146. Thornton AR. Contralateral and Ipsilateral suppression of Evoked Otoacoustic Emissions at High Stimulation Rates. *Br. J. Audiol*. 1994 Aug-Oct; 28 (4-5): 227-234
147. Tsimoyiannis EC, Moutesidou KM, Moschos CM, Karayianni M, Karkabounas S, Kotoular OB,. Trimetazidine for prevention of hepatic injury induced by ischaemia and reperfusion in rats. *Eur. J. Surg* ;159, 89-93,1993
148. Wang H, Zhong N. A Study on the Contralateral Suppressive Effects of Distortion Product Otoacoustic Emissions. *Abstract. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 1997 Nov; 11 (11): 489-492
149. Whitehead M, Lonsbury-Martin G, Martin G. Evidence for Two Discrete Sources of 2f1-f2 Distortion product Otoacoustic Emission in rabbit. I. Differential Dependence on Stimulus Parameters. *J Acoust Soc Am*. 1992; 91:1587-1607
150. Whitehead M, Lonsbury-Martin G, Martin G. Evidence for Two Discrete Sources of 2f1-f2 Distortion product Otoacoustic Emission in rabbit. II. Differential Physiological Vulnerability. *J Acoust Soc Am*. 1992; 92: 2662-2682

151. Whitehead ML, Lonsburry-Martin BL. Relevance of Animal Models to the Clinical Applications of Otoacoustic Emissions. *Semin Hear.* 1992; 13: 81-100
152. William Wr, Byl FM. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double –blind clinical study. *Arch Otolaryngol* 1980;106:772-6
153. Wit HP, Ritsma RJ. Evoked Acoustical Emissions from the Human Ear: Some Experimental Results. *Hear. Res.* 1980; 2: 253-261
154. Wright A. Anatomy and ultrastructure of the human ear. In: Scott-Brown's *Otolaryngology*. Ed: Wright D, 5 th ed. 1998;1-46
155. Yiğitsubay V, Şenocak F. İşitme duyusu, In: *Textbook of Medical Physiology*. Eds: Guyton AC 1976 ; Güven kitabevi, Ankara , 5. baskıdan çeviri, 61-75
156. Zientalska E, Mosynski B, Kapisszewska D. The results of sudden deafness treatment. *Otolaryngol Pol* 1998; 52(6);707-712