

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



KOBAYLARDA DEHİDRASYONUN İÇ KULAK ÜZERİNE ETKİSİNİN
DİSTORSİYON ÜRÜNÜ OTOAKUSTİK EMİSYON ÖLÇÜM YÖNTEMİYLE
FONKSİYONEL OLARAK ARAŞTIRILMASI
(DENEYSEL ÇALIŞMA)

DR. SAVAŞ GAZİ YAMAN
(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2004

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Suat Turgut'a, Şef Muavinlerim Doç. Dr. Çetin Vural ve Op. Dr. Hüseyin Seven'e, tez danışmanım Op.Dr. Burak Ömür Çakır'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, hastanemiz Biokimya Kliniğinden Dr. Şebnem Ciğerli'ye, Marmara Üniversitesi Odyoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ferda Akdaş'a, her zaman her konuda benden desteğini esirgemeyen Filiz Bal'a, hayatın tüm zorluklarına rağmen bana her türlü eğitim ve öğrenim olanağını sunan ve beni hayata hazırlayan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Savaş Gazi Yaman

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	4
TEMEL BİLGİLER.....	7
Kulak Anatomisi.....	7
İşitme Fizyolojisi.....	18
Kobay Kulağı Anatomisi.....	25
Otoakustik Emisyonlar.....	27
Spontan Otoakustik Emisyonlar.....	30
Transient Evoked Otoakustik Emisyonlar.....	30
Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar.....	31
Stimulus Frekans Otoakustik Emisyonlar.....	33
Koklea Moniterizasyonu.....	34
Odyolojik Ayırıcı Tanı	35
Dehidrasyon.....	35
GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
BULGULAR.....	39
TARTIŞMA.....	42
SONUÇ.....	49
KAYNAKLAR.....	50

GİRİŞ

İç kulağın fizyolojisini anlamak amacıyla yapılan çalışmalar bazı zorlukları da beraberinde getirir. Çünkü odituvar labirent sistemini oluşturan dokular bir sıvının içinde asılı dururlar ve incelemek amacıyla bu sıvı sistemine girmeye çalışıldığında sıvılar birbirine karışarak normal fizyolojinin yok olmasına neden olurlar. Neyse ki bazı aşağı türler, özellikle de kobaylar, iç kulağı çevreleyen bir kemik kapsüle sahiptir. Bu kapsül orta kulağa protrüde olur, incedir ve hatta bazen transparandır. Bu özellikler deney hayvanlarının deneysel çalışmalarda gözde canlılar olmalarını sağlamıştır. İç kulak fizyolojisi hakkında bildiklerimizin büyük bir bölümü aşağı formlardan gelir. Fakat bu bilgilerin büyük bölümünde sonuçlar göstermiştir ki elde edilen bilgiler insanlara güvenle uyarlanabilir.

Kulağın fizyolojisi araştırıldığında dokuların çevresini saran kulak sıvılarının bazı karakteristik özellikleri ortaya çıkar (82).

- İç kulakta bulunan hücrelerin büyük bölümü kan ile besin ve katabolizma ürünlerinin değiş-tokuşunu, sadece bu çevrelerini saran sıvı aracılığıyla yapar.
- İç kulak sıvıları, enerji transformasyonu için gereken iyonik ortamı sağlarlar.
- Stapes tabanından çıkan enerji dalgasının iç kulağa yayılmasını sağlarlar.
- İç kulak sıvıları sistemler arasında basınç dağılımını dengelerler.

Bu özelliklerin iyi anlaşılması konuyla ilgili bir çok soruyu akla getirir. Çeşitli sıvıların kimyasal bileşimleri ve kan ile iç kulak sıvıları arasındaki alışverişin doğası nedir? Bu iç kulak sıvılarının dinamik özellikleri nelerdir? İç kulakta nasıl dolaşırlar ve sıvılar arasında

bir hidrostatik basınç farkı var mıdır? Bu sıvılar iç kulağın mekanik özelliklerinde ve enerji dönüşüm sürecinde nasıl bir rol üstlenirler?

Geçen son 15 yılda, kulağın yüksek duyarlılığını, keskin frekans ayarlamasını, etkileyici dinamik aralığını nasıl başardığı konusunda bilgimizde büyük gelişmeler olmuştur. Bu yeni bilgiler, kokleanın iç ve dış titreşim tüylü hücrelerinin farklı işlevleri hakkında yeni bir anlayış getirmiştir. Geleneksel olarak, çevreden gelen akustik bilginin merkezi sinir sisteminde yüksek analiz merkezlerine iletiminin pasif bir işlem olduğu düşünülürdü (5). Buna göre frekans, büyüklük ve zamanlama bölümlerini içeren hafif seslerin, periferde kodlanıp sonra üst sistemlere değişmeden, bir yapıdan diğerine düz olarak gitmesi gerekirdi. Sağlıklı kulağın akustik emisyonlar formunda sesler ürettiği ve dış titreşim tüylü hücrelerin depolarizan uyarana karşı cevap olarak mekanik olarak titreştiğinin keşfiyle, akustik sinyallerin analizinde kokleanın rolünün aktif bir işlem olduğu belirlendi (45).

Dış titreşim tüylü hücrelerin vibromekanik yönden otoakustik emisyon üretiminde rol aldığı ve koklear efferent sisteminin büyük bölümünün bu tip işitme duyu hücrelerini innerve ettiği göz önüne alınırsa, merkezi işitme sistemi yapıları, aktif bir şekilde periferal üretilen cevapları değiştirebilir. Böylece, işitme sisteminin rolünün periferden gelen uyarıların pasif bir analizcisi olarak değil, akustik bilgiyi kontrolünde aktif bir katılımcı olduğu ve çoğu anlamlı özelliklerin kayıt edildiği kabul edilmektedir (1).

Ancak bütün bu işlevlerin yerine getirilebilmesi için öncelikle çalışan organların sağlıklı bir ortamda bulunması gereklidir. İnsan vücudunun en önemli bileşeni olan su ve onun içeriği, mekanik özellikleri vücuttaki dokuların ve hücrelerin işlevlerini yerine getirebilmesi için hayati öneme sahiptir (100). Bu sağlıklı ortamın oluşmasında en önemli görevi üstlenen su ve su metabolizmasındaki bozukluklar genel olarak dehidrasyon olarak bilinir. Dehidrasyon egzersiz, zorlu çalışmalar, yaşlanma gibi fizyolojik durumlara bağlı olarak gelişebileceği gibi geçirilen bir üst solunum yolu enfeksiyonu ve buna bağlı ateş gibi altta yatan patolojik sebepler de buna neden olabilir (9). Yapılan çalışmalarda dehidrasyon sırasında mikrosirkulatuvar yatakta kan akım hızının yavaşlaması ve lökosit adezyonunun artması gibi bir çok morfolojik değişiklikler olduğu tespit edilmiştir. Su kaybına bağlı dehidrasyon plazma ve kan hacminde azalma,

hematokritte ve plazma osmolaritesinde artma ve kırmızı kan hücrelerinin agregasyonunda önemli artışa yol açar. Bu hemodinamik değişiklikler dehidrasyon uzadıkça daha belirgin hale gelirler (24,119,110,100,111).

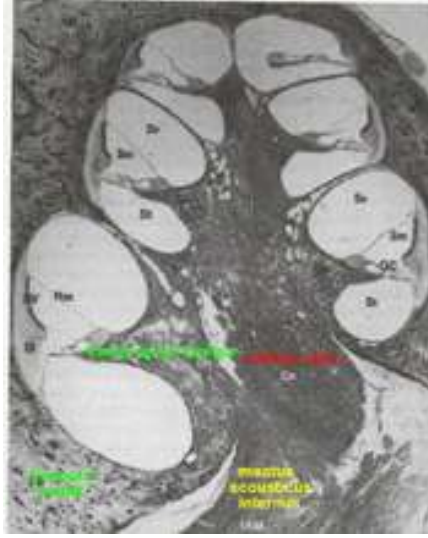
İn vitro ortamda dış titretilen tüylü hücrelerde elektrik enerjisiyle elde edilen değişiklikler, kültür ortamının osmolaritesi değiştirilerek reversibl olarak durdurulabilir (14).

Herhangi bir nedenle oluşan hipotansiyon da tüm vücudu ve doğal olarak kulağı da etkilemektedir. Sistemik hemodinamik faktörler çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Hansen ve ark. 52-89 yaş arasında ortostatik hipotansiyonu bulunan hastaların koklear fonksiyonlarının progresif bir şekilde bundan etkilendiğini göstermiştir (32).

İç kulakta işitme ile ilgili en büyük görevi üstlendiği düşünülen dış titretilen tüylü hücreler, sıvı bir ortam olan endolenfte bulunurlar. Bu hücrelerdeki ses enerjisinin sinirsel enerjiye dönüşmesini sağlayan sterosilyalar bu sıvının içerisinde yüzerler. İçerisinde buldukları ortamın hidromekanik özelliklerinin sterosilyaların hareketini, yani dış titretilen tüylü hücrelerin fonksiyonlarını ne şekilde etkilediği merak konusudur. Dış titretilen tüylü hücrelerin fonksiyonları literatürde yapılmış çeşitli çalışmalarda incelenmiş ancak dehidrasyonun bu fonksiyonlara etkisi daha önce hiçbir çalışmaya konu olmamıştır. Biz de dehidrasyonun iç kulak fonksiyonları üzerine etkisi olup olmadığını anlamak amacıyla oluşturduğumuz deneysel çalışma planında, hidrate sıçanlarda ve dehidrate sıçanlarda Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (DPOAE) ölçümleri yaparak sonuçları karşılaştırdık.

TEMEL BİLGİLER

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. (1).

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).

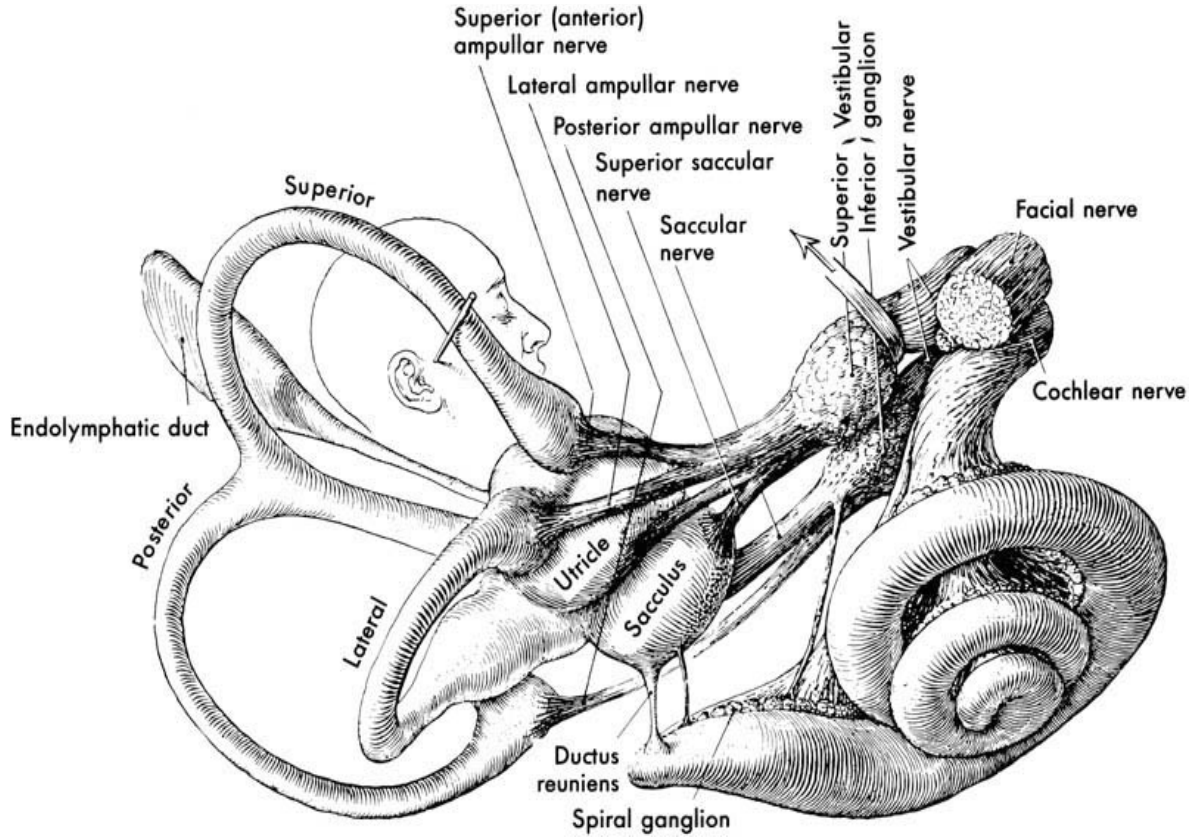
Zar labirent: Zar labirent kemik labirenti aynen tekrar eder. Ancak zar yapılar kemik labirenti tamamen doldurmaz. Onun ancak 1/3 kısmını işgal eder.

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

Koklea: Duktus koklearis denilen bir boşluktur. Duktus 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 vestibülü adı verilir ve bu kısım vestibuluma açılır. Altta kalan kısma skala timpani denir ve fenestra koklea vasıtasıyla orta kulakla ilişkidir. Skala timpani ve skala vestibülü 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 (23) (Resim 1).



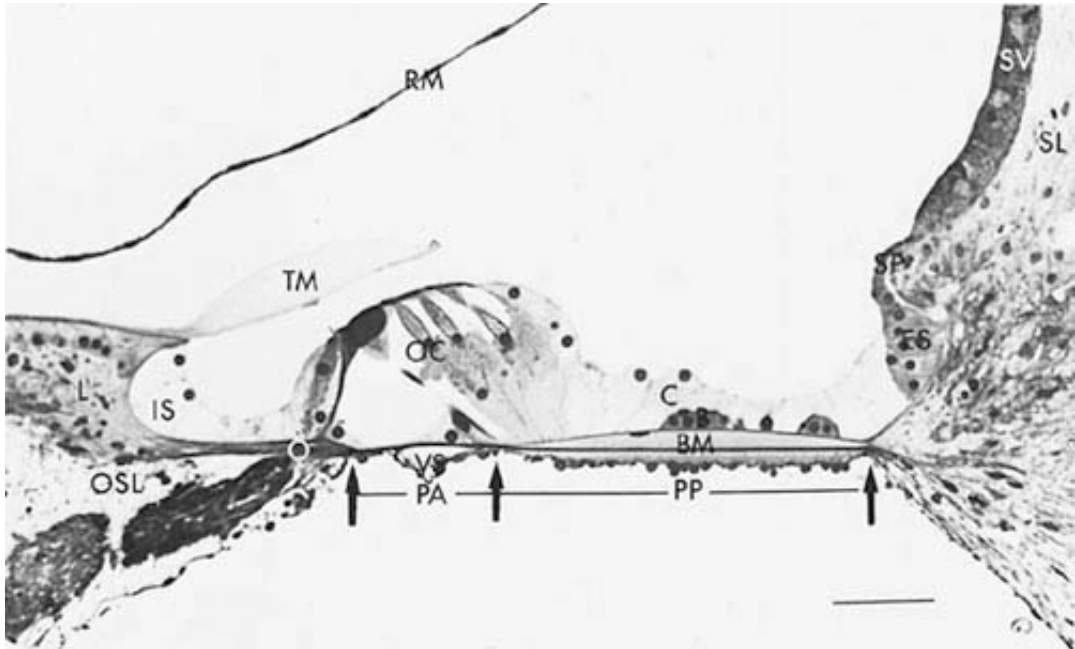
Figür 1: Membranöz labirent

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 titretilmiş tüylü hücreler, iç titretilmiş tüylü hücreler, iç sulkus, spiral limbustaki interdental hücreler ve tektoryal membran vardır.

Reissner membranı: İçte spiral limbusun modiolar tarafına ve dışta stria vaskularisin üst köşesindeki spiral ligamana bağlıdır. Skala media ve skala vestibüliyi birbirinden

ayırır. İnce bir zardır. Reissner membranı suya geçirgendir. Fakat büyük moleküllerin geçişine engel olur. Bu şekilde perilenfteki 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 1: Kokleanın radial kesitinde Reissner membranı (RM), spiral ligament (SL), stria vaskularis (SV), spiral prominense (SP), external sulcus (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 vaskularis: Endolenfe komşu hücrelerdir. Reissner membranının bağlanma yerinden spiral prominense uzanırlar. Yüzey genişliği ve kalınlığı bazal membrana doğru azalır. Çok katlı epitelden yapılmıştır. Stria vaskulariste üç çeşit hücre tanımlanmıştır. Marginal hücreler stria vaskularisin 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.

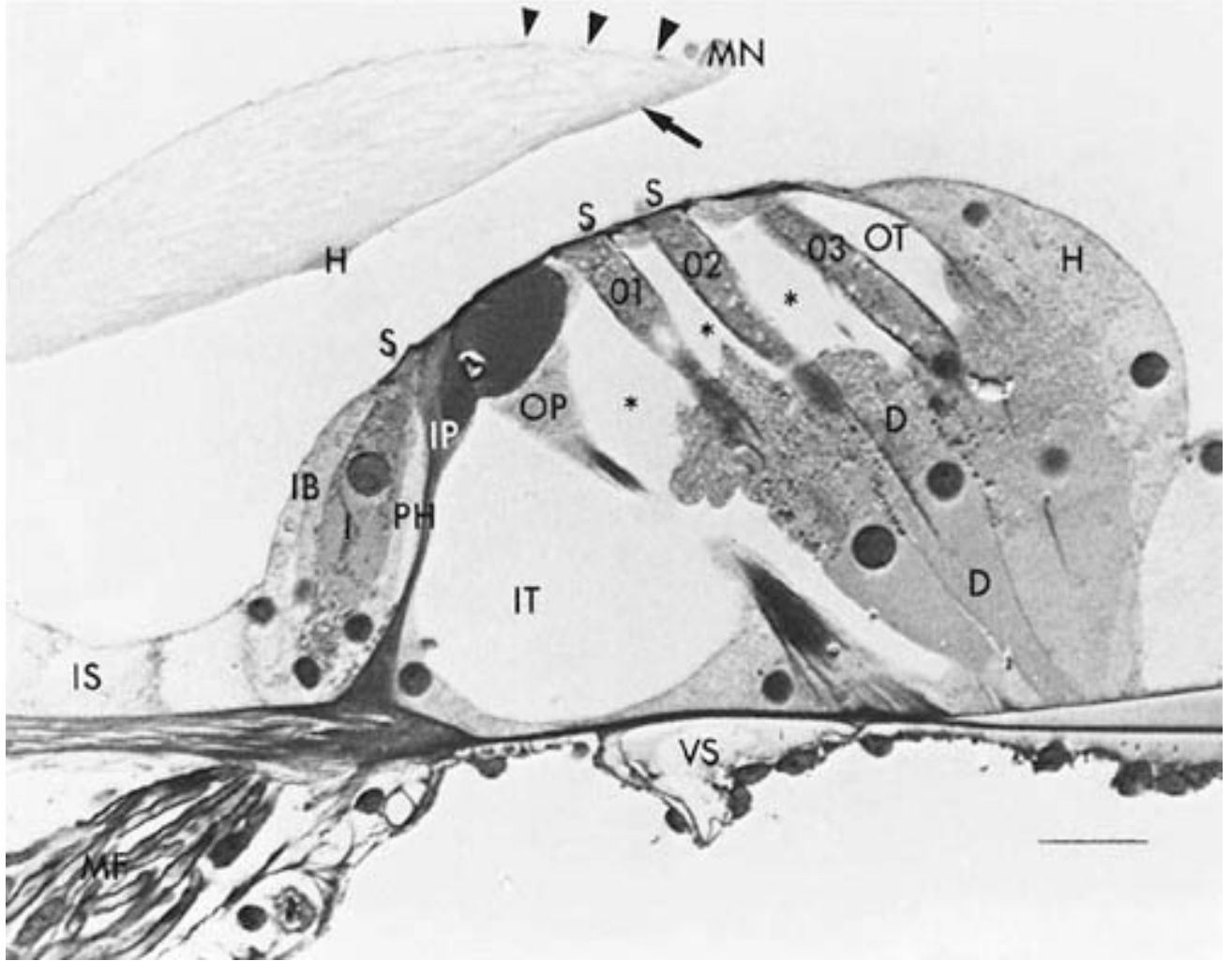
Spiral prominens: Stria vaskularis ile bazal membran arasına yerleşmiştir. Bu tabakanın iyon taşınmasında rolü olduğu sanılmaktadır.

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 (82). 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 2).



Resim 2: 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 stereocilioları (S), iç parmaksı 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. (1,18,54)

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 parmakçı çıkıntıları, hem dış titrekle tüylerin ve hem de iç titrekle tüylü hücrelerin yan sınırlarını yapar.

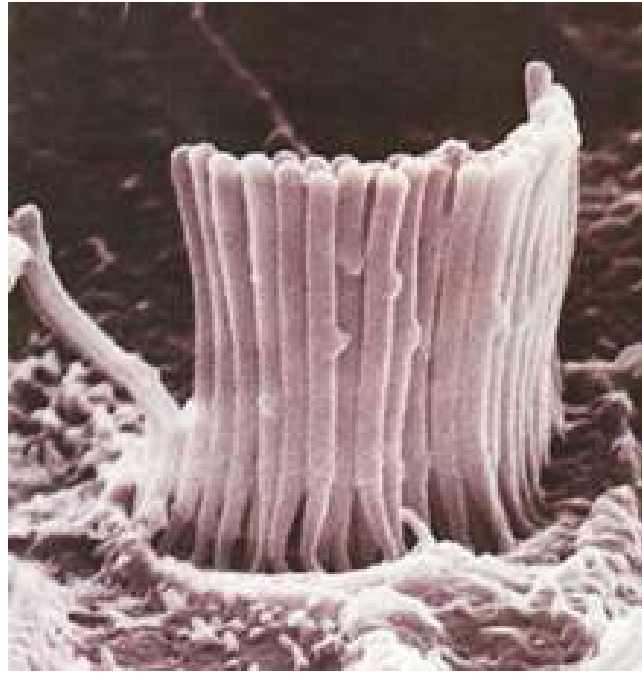
Falangeal (parmakçı) hücreler: İç titrekle tüylü hücreler ile iç sulkus hücrelerini birbirinden ayırır.

Sensöriyel hücreler: Titrekle tüylere sahiptirler; bunlara sterosilya denir (Resim 3). 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 sıraların içinde bağlar yani yatay bağlardır. 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 titrektüylü hücre stereosilyaları V yada W şeklinde dizilmişlerdir. Her titrektüylü hücrenin apeksinde 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 3: Stereosilyalar

Dış titrektüylü hücreler: Bu hücreler silindirik ya da tepsi biçiminde olabilir. Corti organı içinde, apikal yada bazal uçlarından Deiters hücrelerine ve bunların parmakçı 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. Yüzey altı 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 titrekle tüylü hücrelerin hareketleri ile ilgili olabileceği düşünölmektedir. 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 titrekle tüylü hücrelerin dış ve yan tarafına bağlanır. Dış titrekle tüylü hücrelerin tabanları geniş veziköller içeren sinir lifleri ile işgal edilir. Efferent sinir ucuna komşu sitoplazma, tek bir kat yüzeyaltı sisterna şeklinde izlenir.

İç Titrekle Tüylü Hücreler: Bu hücreler vestiböler hücrelere benzerler ve bazı özellikleri ile dış titrekle tüylü hücrelerden ayrılırlar. Tek katlı hücre dizileri biçiminde yerleşmişlerdir ve destek hücreleri ile çevrilidirler (Resim 4). Çekirdekleri hücrenin ortasında ve yuvarlaktır. Organelleri sitoplazma içine dağılmıştır. Bu hücrelerin taban kısmında birçok sinaptik sinir sonlanması göröölür. Her afferent uca komşu sitoplazma içinde, bir presinaptik kalıp vardır. Efferent uçlar daha geniş veziköller 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.

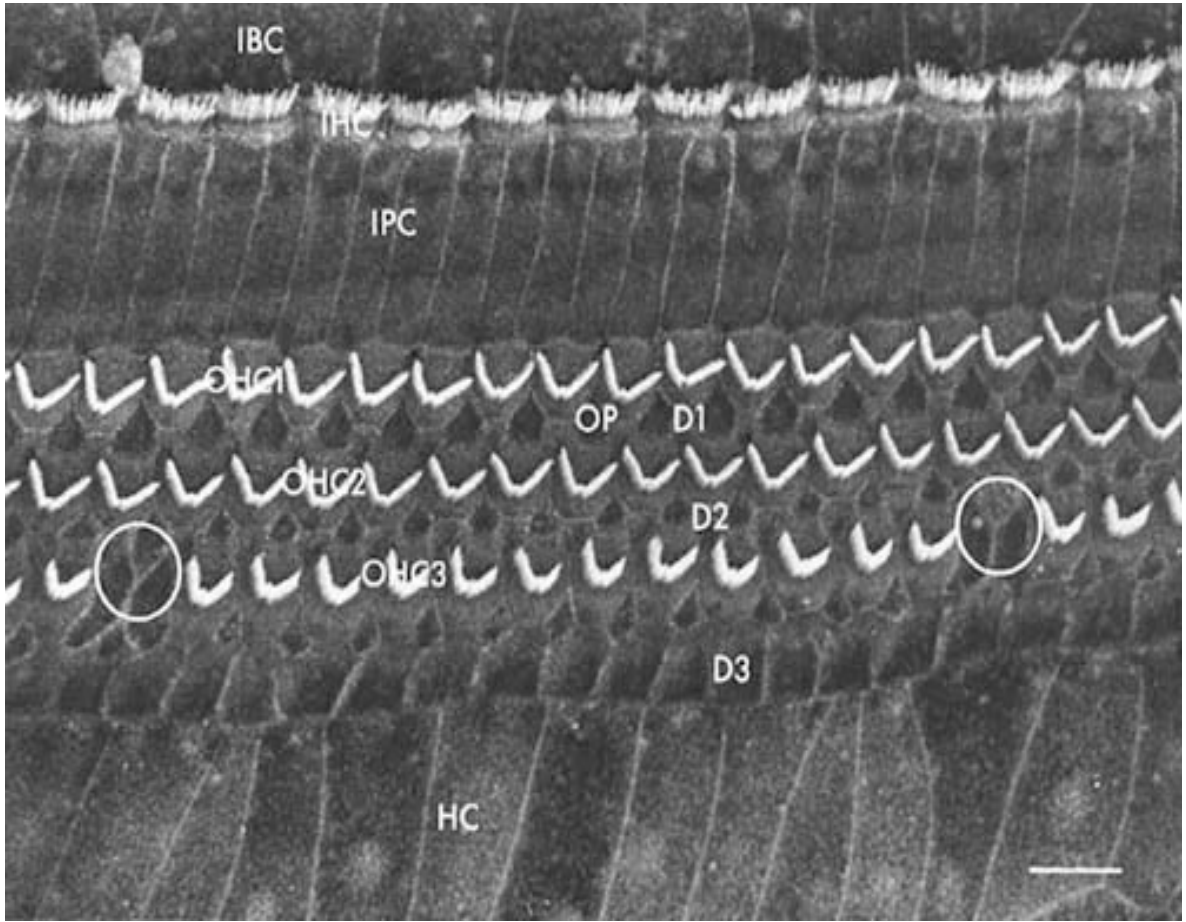
Spiral Limbus: Lamina spiralis osseanın iç kenarına bağlanır. En iç kenarına ise Reissner membranı bağlanır. Spiral biçiminde vaskölarize bağ dokusundan ibarettir.

Tektoryal Membran: Hücre içermez; spiral limbus, iç sulkus ve Corti organını örten ekstrasellöler bir matrikstir. Esas itibarıyla fibröz materyalden yapılmıştır ve endolenfle ıslanmıştır. Tip II kollajen tektoryal membranın esas proteiniidir. Tektoryal membran Corti seviyesinde dış titrekle tüylü hücreleri örter.

Lamina Spiralis Ossea: Modiolustan baziller membranının iç tarafına kadar uzanan raf biçiminde bir kemik çıkıntısıdır. 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 titrekle tüylü 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 titreşim tüylü hücreler hem afferent ve hem de efferent sinir lifleri alırlar. Ancak bunların iç kulaktaki dağılımları farklıdır. Afferent liflerin yaklaşık %90'ı iç titreşim tüylü hücrelerle sinapsis yapar. Geri kalan afferent sinir lifleri dış titreşim tüylü hücrelere gider. Afferent sinir liflerinin nörotransmitteri henüz açık olarak bilinmemektedir.

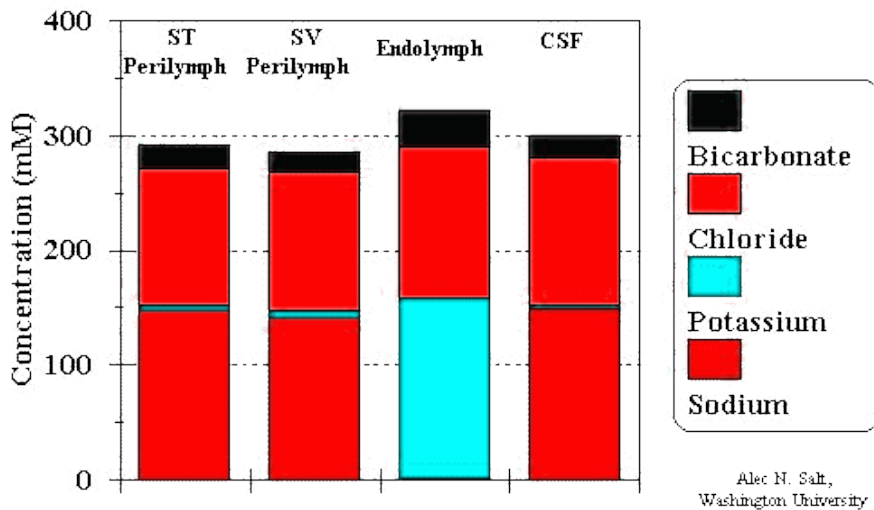


Resim 4: İç ve Dış Titreşim Tüylü Hücreler ve Stereosilyalarının elektronmikroskopik Görünümü; Deiters Hücreleri (D1,D2,D3), Hensen Hücreleri (HC), İç Sıra Hücreler (IBC), İç Titreşim Tüylü Hücreler (IHC), İç Parmaksı Hücreler (IPC) ve koklear skar bölgeleri görülmektedir (Çemberler).

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

İç Kulak Sıvıları: İç kulak sıvılarındaki elektrolitleri tespit edebilmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlardan en eskisi 1930 yılında Kaieda'ya aittir. Köpekbalıklarının iç kulak sıvılarını analiz etmiş ve sodyum, potasyum ve klorid konsantrasyonlarının farklı olduğunu bulmuştur (82). Daha sonraki zamanlarda mikrokimya tekniklerinin gelişmesiyle yapılan analizlerde endolenfin, bütün hücre içi sıvıları gibi K⁺ iyonları bakımından zengin, Na⁺ iyonları bakımından fakir olduğu görülmüştür (1,4,18) (Figür 2). Rauch (1964) yılında ilk kez iç kulak sıvılarının konsantrasyonlarını rapor etmiştir. Endolenfin Potasyum miktarı 145 mmol/l, buna karşılık sodyum 5 mmol/l civarındadır. Endolenfatik aralıkta potasyum iyonlarının yüksek olması nedeniyle pozitif bir elektrik yükü saptanmıştır. Kokleadaki endolenfatik potansiyeli oluşturduğu düşünülmektedir. Endolenf, koklear stria vaskularis ve vestibüler koyu (dark) hücrelerce salgılanır (19).

Endolenfatik keseyle lateral intersellüler alan arasında ilişki söz konusudur. İyon pompasının aktive olması ile lateral boşluk genişlerken, akım durduğunda kollaps görülür.



Figür 2: İç kulak sıvıları ve elektrolit içerikleri

Yüksek sodyum alınımı lateral intersellüler alandaki miktarını artırır. Na/K ATPaz inhibisyonuna yol açar.

Perilenf iyonik içeriği ekstrasellüler sıvı ve beyin-omirilik sıvısı ile benzerlik gösterir. Potasyum 10 mmol/l, sodyum 140 mmol/l civarındadır. Perilenfatik alan internal akustik kanal distali ve koklear aquaduktus yolu ile subdural boşluk ile ilişki içindedir. Bu nedenle beyin-omirilik sıvısından üretildiği düşünülmektedir. Ayrıca perilenfatik kapillerlerin ultrafiltratı ile de oluşabilmektedir.

Koklear aquaduktus skala timpaniye bağlı yuvarlak pencere yanından, glossofarengeal ganglion yakınından subaraknoid alana açılır. Bu alanda araknoid alandaki fibröz dokuyla aynı dokuya sahiptir.

İntrakranyal alandaki basınç artışı ile perilenf basıncının artışı stapes tabanının lateralize olması ile tespit edilebilir. Bu mekanizmaya göre orta kulak impedansında da bir değişiklik görülebilir.

Perilenfatik sıvının vestibüler fonksiyonlardaki yönü tartışmalıdır. Membranöz labirentin perilenfatik kemik dokusuna kan damarları, sinirler ve bağ dokusu ile sıkıca yapışık olması perilenfatik hareketleri önler (83).

İŞİTME FİZYOLOJİSİ

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 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 biokimyasal olaylarla sinir enerjisi haline dönüştürülür. Tıpkı elektrik enerjisinin bir ampülde ışık enerjisine dönüşmesi

gibi, Corti organı da ses enerjisini sinir enerjisi haline dönüştürür. Bu olaya “dönüşüm-transduksiyon” denir.

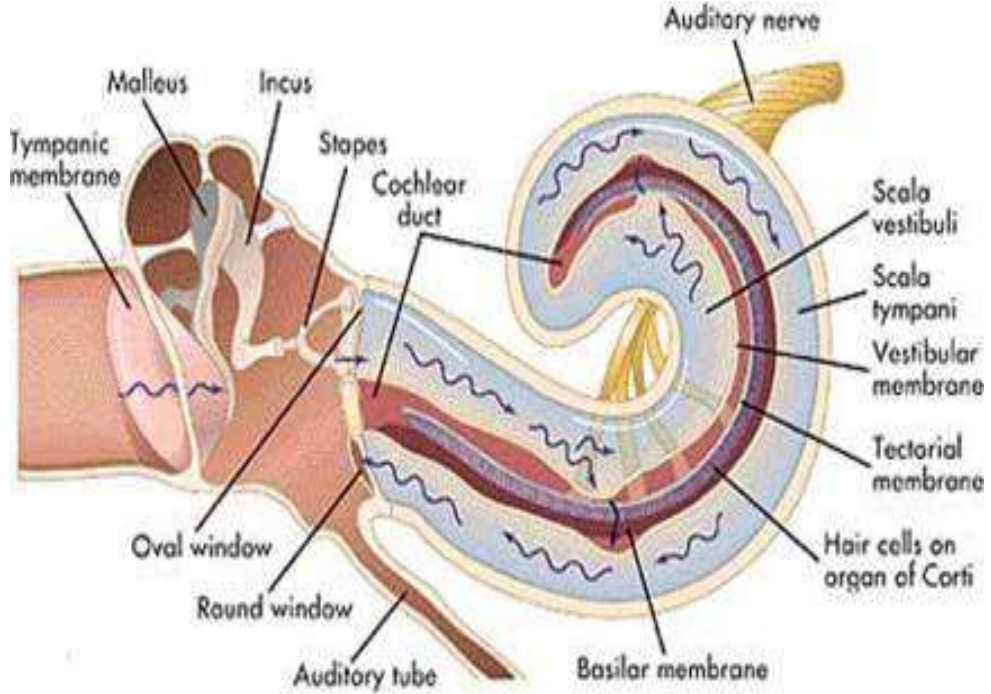
- c) İç ve dış titreşim tüylerinde meydana gelen elektriksel akım kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre değişik sinir liflerine iletilir. Yani ses, şiddet ve frekansına göre Corti organında kodlanmış olur.
- d) Tek tek gelen bu sinir iletimleri 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 ms'lik bir fark oluşturur ki sesin geliş yönünü bu şekilde ayırtılabılırız.

Kulak kepçesi konumu ve biçimi ile çevredeki sesleri toplamaya ve dış kulak kanalına yönlendirmeye yarar. Bu şekilde ses şiddetini 6 dB artırdığı 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 (Figür 3). Bu ileti iki yolla olmaktadır; Ses dalgaları ya kulak zarı ve kemikçikler sisteminin titreşimi ile oval pencereden perilenfe geçer yada ses dalgaları kulak zarı ve 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.

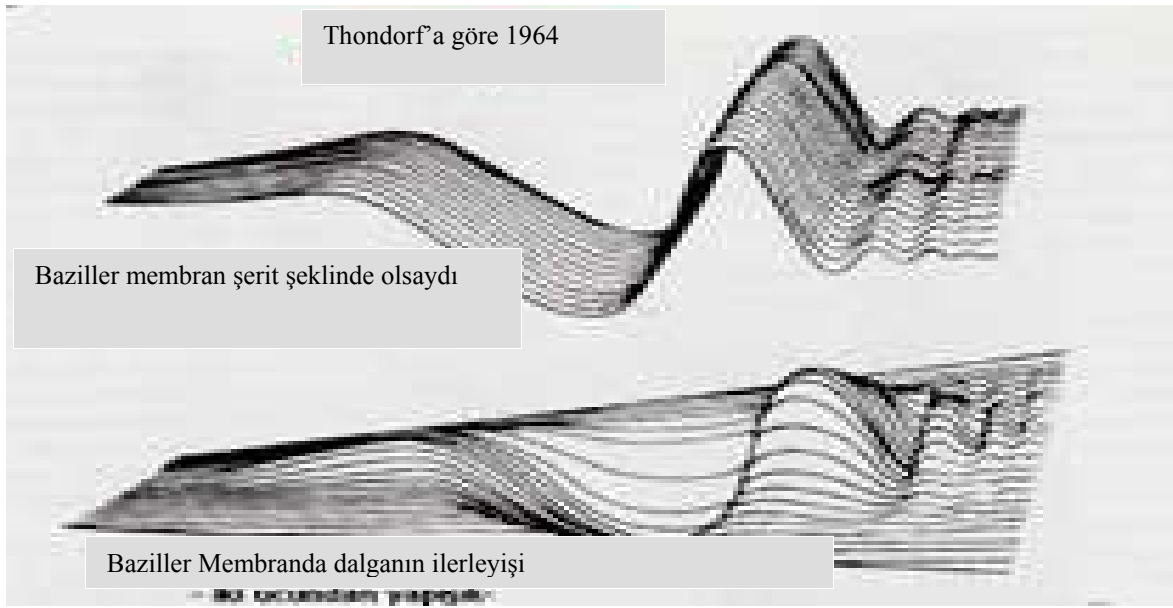


Figür 3: Ses İletiminin Dış, Orta ve İç Kulak Boyunca İşitme Sinirine İletilmesi

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 gezinen dalga (travelling wave) adını vermiştir (Figür 4). Bazal membran bazal turda dar (0.12mm), apikal turda daha geniştir (0.5). 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.



Figür 4: 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 tütrek 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 tütrek 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 adet, silindirik şekilli, çok sayıda stereosilya içeren, tektoryal membrana iç titreşim tüylü hücrelerden farklı olarak en uzun stereosilyası tamamen gömülmüş olan, hücre çekirdeğinin tabanda yerleşmiş olduğu, destek hücreleri ile sadece yüzeyden ve tabandan sarılmış (iç titreşim tüylü hücreler tamamen sarılmıştır), afferent innervasyonu tip II ganglion hücresi tarafından sağlanan, efferent innervasyonu medial süperior olivatuvar kompleks olan ve postsinaptik sonlanmanın dış titreşim tüylü hücrelerin tabanında olduğu 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 elektrikli olaylar bir kenara bırakılırsa transdüksiyon olayının meydana gelişi, yani baziller membran hareketleri ile sinir enerjisinin oluşması kokleada bulunan 4 tane ekstrasellüler büyük elektrikli potansiyelin fonksiyonu ile bağlantılıdır. Bu elektrikli 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 uyarılarıyla direkt ilişkilidir. 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.

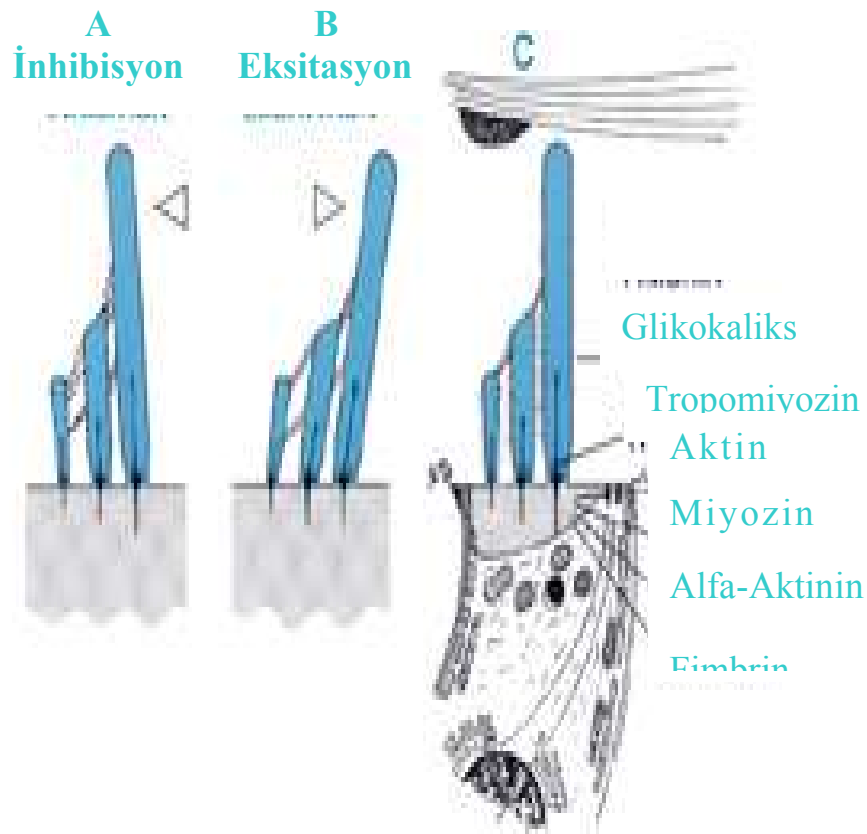
Sumasyon Potansiyeli (SM); SM büyük ölçüde titreşim tüylü hücrelerin içindeki elektrikli potansiyelin yönlendirdiği bir akımdır. Daha çok dış titreşim tüylü hücrelerin hücre içi potansiyeli ile ilgilidir. Ses uyarısına, bunun frekansına ve uyarının şiddetine bağlıdır. Akımın yönü elektrodun yönüne, ses uyarısının 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 elektrodlarla 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 titreşim 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 (Figür 5).

Endolenf içinde +80 mv'luk bir EP vardır. Buna karşılık titrektüylü hücrelerin içinde ise negatif elektrik yükü bulunur. Bu yük iç titrektüylü hücrelerde -45 mv, dış titrektüylü hücrelerde ise -70 mv'dur. Bu fark nedeni ile hücre içine doğru K⁺ iyonları akımı ortaya çıkar ve kimyasal birtakım transmitterler aracılığıyla K⁺ akımını bir elektrik polarizasyon ortaya çıkarır. Sonuçta baziller membran hareketleri elektrik akıma dönüşmüş olur ve kendileri ile ilişkili olan sinir liflerine bu elektrik potansiyel aktarılır. Bu yolla mekanik enerji stapes tabanından perilenfe aktarıldıktan sonra titrektüylü hücrelerde elektrik akıma dönüştürülür. Sinir lifleri ile hücreler arasında spesifik bir nörotransmitter olup olmadığı henüz bilinmemektedir. (2,5,83,84,21)



Figür 5: Titrektüylü 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. (30) kobaylarda kokleanın kendi çevresinde 3.25 kez, Şehitoğlu ve ark. (106) 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 (98). 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 (4). Kobay ve insan kulağı morfolojisi bir çok yönden benzerlikler göstermesine rağmen. Bazı farklılıklar mevcuttur.

Bu farklılıklar şunlardır (30).

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.
4. Kemikçikler iki tanedir. Malleoinkudal kompleks ve stapes.
5. İnsan embriyosunda bulunan krista stapedis kobayda kalıcı olarak bulunur.
6. Östaki tüpü tamamen kıkırdak yapıdadır.
7. Koklea timpanik bullanın medial duvarının büyük bir kısmını oluşturur.
8. Kobaylarda koklea 3.25 veya 4.25 tur dönüş yapar. İnsanda ise dönüş sayısı 2.5-2.75'dir. (4,30,106)

Thorne ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sıçanlarda skala timpaninin hacmini 1.04 μ l ve uzunluğunu 7.24 mm, skala vestibülünün hacmini 1.59 μ l ve uzunluğunu 6.32 mm ve koklear endolenfin hacmini 0.39 ve uzunluğunu 10.42 mm bulmuştur (108).

OTOAKUSTİK EMİSYONLAR

1978'de Kemp'in otoakustik emisyonları tanımlamasından beri (45), 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 (26) iç kulakta baziller membranın 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 uyarın enerjisine bağlı olduğu yönündeki teori ile Bekesy'nin pasif modeller ile yaptığı çalışmalar doğrulanmıştır. Özet olarak dış tüylü hücrelerin titreşimi kokleadan kaynaklanan bir uyarın olmakta ve bu uyarın sırası ile stapes tabanına, kemikçiklere ve zar yolu ile dış kulak yoluna geçmekte (sesin aksi yönünde), buradan da kayıt edilebilmektedir. (62, 40, 75)

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) (29). 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 yansıtırılar.

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 (103). 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 uyarılara göredir (88). Bilinen herhangi bir uyarı olmaksızın dış kulak yolundan kayıt edilen emisyonlara spontan otoakustik emisyon (spontan-SOAE) denir. Emisyonları kayıt için diğer bir yol ise uyarı 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 uyarısı 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 (104,66).

Genel olarak normal işitme seviyelerinde TEOAE seviyelerinin de normal olması beklenir (75). Ancak rekürren sekretuar otitis media öyküsü bulunan normal işitme seviyeli çocuklarda TEOAE seviyelerinde azalma tespit edilmiştir (93,90). Orta kulak disfonksiyonları koklear emisyonların mikrofonda 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. (42,79,37).

MR görüntülemesi sırasında oluşan 122 ila 131 dB'lik gürültü ile TEOAE seviyelerinde düşme tespit edilmiştir (89). Bununla birlikte böbrek taşlarını kırmak amacıyla uygulanan ekstrakorporeal şok dalgalarının TEOAE aktivitesinde azalmaya yol açtığı tespit edilmiştir (74).

Benzer şekilde bir başka çalışma hiperlipoproteinemi veya diabetes mellitusun dış titrete tüylü hücreleri etkileyebileceğini normal işitmesi olan hastalarda yapılan DPOAE ve TEOAE ile göstermiştir (25).

Mitokondrial miyopatinin subklinik olarak koklear fonksiyonları etkilediği normal işitme eşikleri olan ancak TEOAE alınamayan hastalarda gösterilmiştir (53).

Çağımızın en çok kullanılan teknolojisi haline gelen mobil telefonlardan kaynaklanan elektromagnetik alana kronik maruziyetin işitme üzerine etkisi olmadığı DPOAE ile gösterilmiştir (80,49).

Kontralateral kulağa verilen akustik uyarıların (darband beyaz gürültünün) diğer kulaktaki tüm otoakustik emisyonları baskıladığını ve bunun medial olivo koklear sistemin aktivasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir (51,61,109,107,113).

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.

SPONTAN OTOAKUSTİK EMİSYONLAR

Spontan otoakustik emisyonlar (SOAE) uyarı olmadan dış kulak yolundan kayıt edilen dar bantlı düşük intensiteli akustik sinyallerdir. Normal işitmesi olan tüm popülasyonun %40-70'inde bulunurlar (46,88,75). Amplitüdüleri normal bireylerde 3 ila 20 dB arasındadır. Yaşla birlikte prevalansları ve amplitüdüleri azalmaktadır (88,104,66).

SOAE'lar uyarılmış emisyonlara göre daha duyarlıdır. Ototoksik ilaçlarla ve çevre gürültüsü ile prevalans ve amplitüdü azalabilir. SOAE mevcut ise hastanın işitmesinin normale yakın olduğunu söyleyebiliriz. Fakat mevcut olmaması işitmenin olmadığı anlamına gelmez.

SOAE ve tinnitus arasında önceleri büyük bir ilgi olduğu düşünülmüştür. 1990 da Penner tinnituslu hastaların %4 ünde SOAE saptamıştır (85). Fakat oranın düşük olmasına kayıt edilen frekanslardaki farklar olduğu ileri sürülmüştür (Genelde tinnitus 4000 Hz üstünde iken SOAE 4000 Hz de "-" gözlenirler).

Spontan otoakustik emisyonlar sık olarak 800-2500 Hz de rastlanırlar (1000-2000 en sık). Bununla birlikte Ruggero, Rich ve Freyman 1983 de 7529 Hz de SOAEs kayıt etmişlerdir (92).

Aynı kulakta multipıl dalgalara rastlamak çok nadir değildir ve aynı kişide her iki kulakta da rastlanabilirler. Böyle durumlarda dalgaların aynı frekansta olmaları gerekmez.

SOAE'ların en sık kayıtları 10 dB SPL nin altıdır, amplitüdü çok değişkendir ve tüm bu özellikleri sebebi ile klinik kullanımları çok yararlı değildir (67,68,117).

TRANSİENT EVOKED OTOAKUSTİK EMİSYONLAR

Transiently evoked yada delayed otoakustik emisyonlar Kemp'in tanımladığı orjinal emisyonlardır ve "Kemp Echoes " olarak ta adlandırılırlar. Kısa süreli akustik uyarı takiben 4-20 msn içinde kaydedilen emisyonlardır (17) .Bu emisyon türü klinik kullanımda kendini kanıtlamış ve ticari olarak ölçümlerin yapılabileceği cihazların piyasada bulunduğu bir gruptur. Hemen hemen normal koklear fonksiyonlara sahip tüm kulaklarda mevcuttur. Ancak bireyler arasında amplitüd ve frekans farklılıkları içerir (88,17,87). 30 dB'in üzerindeki kayıplarda tespit edilemediği bildirilmiştir (17,88,76). En sık 700-4000 Hz frekans aralığında izlenir. Bu ölçümlerde dikkate alınması gereken bir nokta vardır ki o da sensörinöral işitme kayıplarından etkilenmesidir.

0-10 dB kayıpta TEOAEs % 100

10-20 dB kayıpta TEOAEs % 99
20-30 dB kayıpta TEOAEs % 11
30-35 dB kayıpta TEOAEs % 8
40 dB üstünde % 0 saptanır (87).

Ayrıca göz önüne alınması gereken bir noktada 3500 Hz den sonra emisyonun elde edilmesi azalmaya başlar. TEOAE dış saçlı hücre fonksiyonlarını değerlendirmede elektrokokleografi (EcoG), beyin sapı odyometrisi (BERA) ve konvansiyonel odyometriye göre daha değerlidir (40).

TEOAE özellikle kısa süren, objektif ve kolay uygulanan bir metod olarak koklear fonksiyonların genel monitörizasyonu için uygun bir metottur (42). Özellikle tarama testlerinde kullanılması yönünde bir çok çalışma vardır ve yukarıda bahsedildiği gibi sensitivitesi % 90'ların üzerindedir. Ancak laboratuvar hayvanlarında TEOAE kaydı kısa latensi süresi nedeniyle çok zordur (72). Uyarıcı klik ya da tone şeklinde olur.

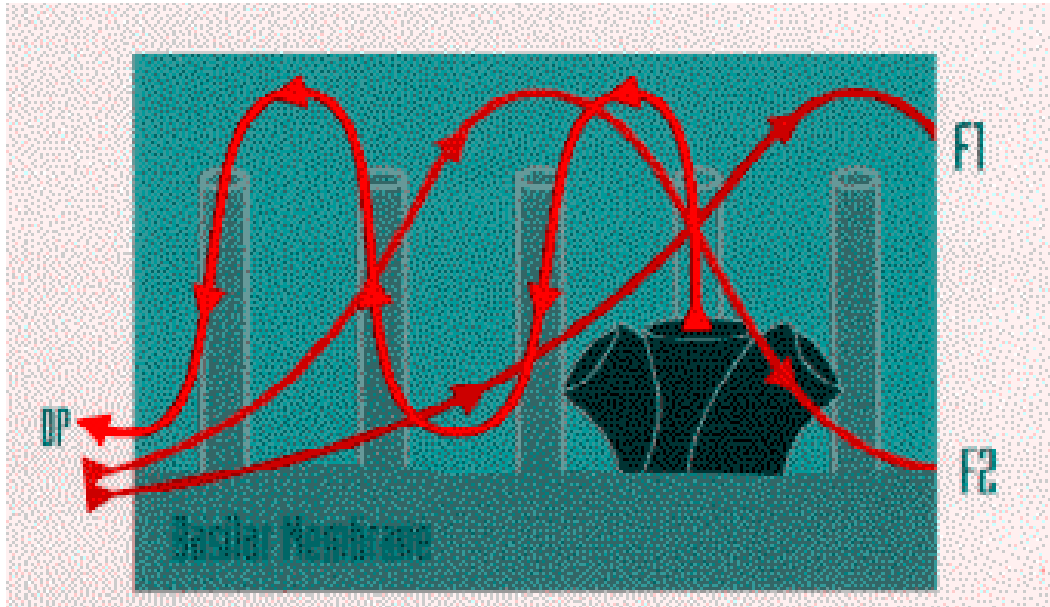
DİSTORSİYON ÜRÜNÜ OTOAKUSTİK EMİSYONLAR

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 (72,77,88,116). DPOAE'ler ototoksik ilaçlar, akustik travma gibi iç kulağı zedeleyen durumlarda diğer otoakustik emisyon türlerine göre daha geç ve daha zor etkilenirler (60,64). Aslında von Helmholtz ve von Bekesy gibi daha önceki araştırmacılar insan odituar 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 uyarıcı eş zamanlı olarak uygulanır. Bu iki uyarıcı karşı karşıya 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 (33,58). DPOAE normal koklear çalışma şartlarında iki ton uyarıcısının kokleada farklı iki ilerleyen dalga oluşturmasına ve

bunların üst üste bindiği koklea bölgelerinde otoakustik emisyonlar ortaya çıkmasına bağlıdır (Figür 6). Bu özellik DPOAE'nin kokleadan frekansa özgü bilgi vermesini sağlar (12). 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 (59,65).

4 kHz üzeri ölçümde TEOAE'ye göre daha kullanışlıdır (75). DPOAE ölçümlerinde TEOAE ölçümlerinden farklı bir prop kullanılır. İki ufak hoparlör (her iki uyarıcı için ayrı ayrı) ve bir mikrofon bulunur. Her iki uyarıcının şiddeti 60 dB üstündedir.

DPOAE presinaptik işitme fonksiyonunun değerlendirilmesinde non-invasiv, hızlı ve ucuz bir ölçüm yöntemidir (52). Ayrıca DPOAE'lerin değişkenliği günler ve haftalar sonra yapılan ölçümlerle araştırılmış ve 5 ila 9 dB arasında farklılık olabileceği görülmüştür (67).



Figür 6: Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonların Oluşumunun Şematik Gösterimi

Kemirgenlerde iki tonla uyarın verilmesi sırasında yüksek seviyeli distorsiyon oluşur (39,43,114). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki 2f1-f2 frekansı koklear monitörizasyonda daha büyük hassasiyet sağlar (96).

Yenidoğanlardaki DPOAE amplitüdüleri erişkinlerden daha yüksektir (33,58) ve yenidoğanlarda DPOAE amplitüdüleri frekansa bağılı olarak 3 ila 10 dB SPL arasında değişiklikler gösterebilmektedir (6). DPOAE'ler yenidoğanlarda olduğu gibi sıçanlarda da kolaylıkla saptanabilir (6,13,35).

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 uyarından ayırmak için özel düzenekler gerektirir (8). 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 çocuğı 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 (iş yeri hekimliğı)

c- Dejeneratif süreçler

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.

DEHİDRASYON

Erişkin erkeklerde vücuttaki toplam su miktarı, obez kişilerde vücut ağırlığının % 55'ini ve zayıf kişilerde %65'ini oluşturur. Erişkin kadınlardaki değerler bu değerlerin ortalama %10'u kadar daha azdır. Vücuttaki toplam su miktarının 2/3'ü intrasellüler ve 1/3'ü ekstrasellülerdir. Vücuttaki toplam su miktarı normalde susama hissi ve arka hipofiz bezinden antidiüretik hormon (ADH) salgılanması, atrial natriüretik peptid (ANP) salgılanması ve böbrekler üzerinden bir dizi faktörün etkisiyle önlenmeye çalışılır. Susuzluk hissi ve ADH sekresyonunun majör fizyolojik kontrolleri osmolarite ve vücuttaki toplam su hacmi ile yapılır. Normalde vücut sıvılarının osmolaritesi dar bir aralıkta tutulur. Osmolaritede %2'lik bir oynama ADH salınmasına yada salınımının baskılanmasına neden olur (97).

Hipernatremik dehidrasyon yaşlılarda daha sık görülür. Bu çoğunlukla, vücuttaki sıvılarının kaybı, içilen miktarı geçtiğinde gerçekleşen durumdur. Dehidrasyon ile daha çok su hücrelerimizden dışarı ve sonra da vücuttan dışarı atılır ve takiben su içerek eksikliği yerine koyarız. Vücudumuz her gün ekspiryum sırasında buhar olarak, ter, idrar ve feçes ile su ve az miktarda elektrolit kaybeder. Eğer vücudumuz çok fazla su ve elektrolit kaybederse dehidrasyon oluşur ve elektrolit dengesi bozulur. Şiddetli dehidrasyon ölümle sonuçlanabilir.

Çok çeşitli durumlar ani ve/veya devamlı dehidrasyona yol açabilir.

- Ateş, ısıya maruz kalma ve şiddetli egzersiz
- Kusma, ishal ve artmış idrar çıkışı
- Diabet gibi çeşitli hastalıklar
- Yetersiz su ve gıda alımı (çocuklar ve özürlüler gibi)
- Sıvı alımının bozulduğu koma vb durumlar
- İçilebilir su bulunamaması
- Ciddi deri yaralanmaları (yanık vb) yada sıvı alımını engelleyen şiddetli ağız ve boğaz infeksiyonları ve bu infeksiyonların ağrıları gibi durumlar.

Günlük aldığımız sıvıya ek olarak 200-300 ml/gün su vücutta doku katabolizması sonucu ortaya çıkar. Böbrekler yoluyla oluşan su kaybı başka bir böbrek hastalığı

olmadığı yada böbreğin konsantrasyon mekanizmasını etkileyen bir durum olmadığında 300-500 ml/gün seviyesine kadar düşürülebilir. Deriden (terleme yoluyla) ve solunum yoluyla hissedilmeyen su kayıpları 0.4-0.5 ml/st/kg veya 70 kg'lık bir erkekte 650-850 ml/gün kadardır. Ateş olduğunda normalin üstüne çıkan her derece için 50-75 ml/gün daha su kaybı meydana gelir. Terleme yoluyla meydana gelen su kaybı ihmal edilebilir düzeylerden hayatı tehdit eden boyutlara ulaşabilir. Gastrointestinal su kayıpları normal kişilerde ihmal edilebilir ancak diyare ve kusma varlığında kayıp çok yüksek miktarlara ulaşabilir (9).

GEREÇ VE YÖNTEM

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

Çalışma 24 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 barındırılıyorlardı.

Bütün sıçanlara intramuskuler Ketamin hidroklorür 50 mg/kg ve xylacine 10mg/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 24 sıçan değerlendirmeye alındı.

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 (Resim 5). Cihazdaki prob göstergesi ve uyaran dalga formu uygun konfigürasyonu ile cihazın uygun ölçüm pozisyonunda olduğu görüldükten sonra ölçüme başlandı. 24 sıçanın 48 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. Uyaran 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 uyaran (f1 ve f2) için iki farklı hoparlör kullanılarak uyarıldı. DPOAE'ler dış kulak kanalındaki mikrofona 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 (34,48,102). 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 ve istatistiksel analizi yapıldı.

Osmolarite Hesaplanması:

Sıçanların kuyruklarından, hemoliz etmemek için dikkatlice kan alındı ve osmolarite hesaplanması için vakit kaybetmeden hastanemiz (Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi) Biokimya Laboratuvarına götürüldü. Burada Abbott Aeroset Otoanalizöründe heksokinaz enzimatik yöntemiyle glukoz, üreaz yöntemiyle BUN ve iyon selektif elektrod (ICT) yöntemiyle Na, K ölçümü yapıldı. Osmolarite hesaplanması

için $2([Na] + [K]) + [BUN]/2.8 + [Glukoz]/18$ formülü kullanıldı. Burada (Na) ve (K) mEq/L, BUN ve Glukoz mg/dL olarak alındı.

Daha sonra sıçanlar barınaklarına alındı ve su kısıtlamasına (yiyecek alımı serbest bırakıldı) başlandı. 72 saat süren su kısıtlamasının ardından 6 sıçan öldü. Ölen hayvanlar çalışma dışı bırakıldı. Sıçanlara tekrar ketamin ve xylacine ile anestezi verilerek ikinci DPOAE testi ilk testteki kriterlere sadık kalınarak yapıldı ve tekrar kuyruktan kan alınarak osmolarite ölçümü için laboratuara götürüldü. Aynı cihaz ve aynı yöntem kullanılarak dehidrasyon sonrası osmolarite tayini yapıldı.

İstatiksel yöntem:

Bu çalışma toplam 18 sıçan üzerinde yapılmış analitik türde deneysel bir çalışmadır. Deneyin bağımlı değişkeni distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar ve bağımsız değişkeni osmolaritedir. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar 1001, 1501, 2002, 3003, 4004, 6006 ve 7996 frekanslarında kaydedilmiş ve analizlerde her bir sıçan için bunların ortalamaları kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde Windows için SPSS 11,5 istatistik programı kullanılmıştır. İlk olarak dehidrasyon öncesi ile dehidrasyon sonrası DPOAE değerlerine bakılmış aralarındaki mutlak fark iki yönlü t-testi ile incelenmiştir. Ancak dehidrasyon öncesi DPOAE ve osmalaliteler ile dehidrasyon sonrası DPOAE'ler ve osmolarite arasındaki farkların etkili olabileceği düşünülerek bir regresyon modeli oluşturulup bu değişkenlerin DPOAE'ler arasındaki farka olan etkileri incelenmiştir. Bazı değişkenler arasında etki değiştirici ilişki tespit edildiğin için (sonuçlar kısmında açıklanacak) t testi sonuçlarının yorumsal değeri kalmamıştır. Oluşturulan regresyon modelinde DPOAE amplitüdüleri arasındaki fark ile osmolariteler arasındaki fark incelenmiştir.

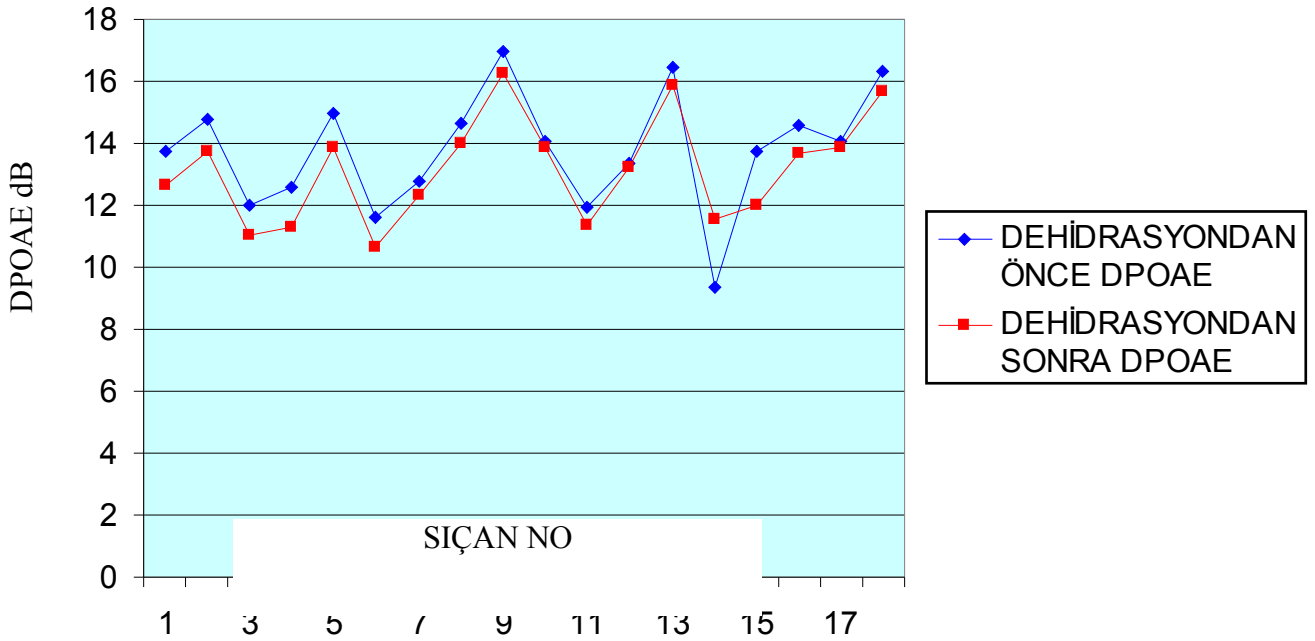
BULGULAR

Tüm sıçanların her iki kulaklarından DPOAE alınmıştır (Şekil1). DPOAE ortalama değerleri hidrate sıçanlarda 13,8 dB iken, dehidrate sıçanlarda 13,1dB'e düşmüştür (Şekil 2) (Tablo 1). Bu 0,6 dB'lik düşüş, aynı gruplar arasındaki ortalama değerlerin farkını değerlendiren t-testi ile incelendiğinde anlamlı bulunmuştur ($t=3,16$; $p=0,006$).

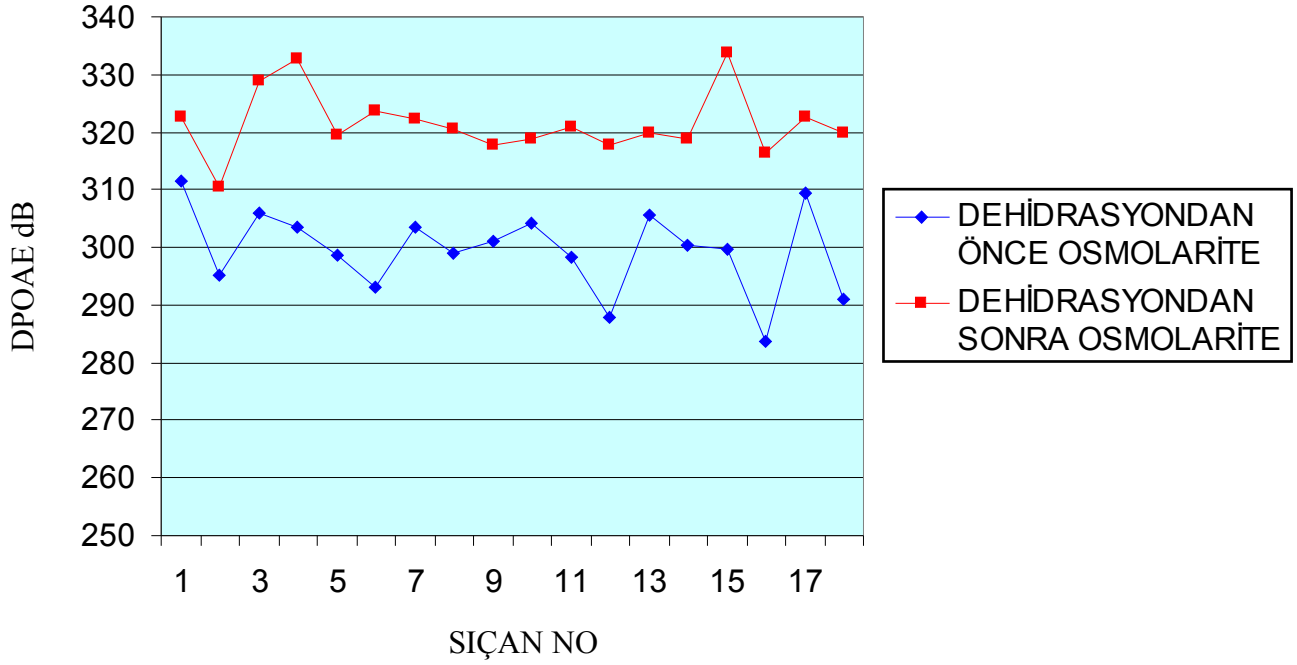
Osmolaritedeki 21 mOsm'lük yükselişte beklenildiği üzere anlamlı bulunmuştur (Şekil 3) (Tablo 2).

Bu modelin varsayımları incelenmiş ve bütün varsayımların karşılandığı görülmüştür. Yine bu modele göre, susuzluk öncesi osmolaritesi yüksek olanlar ve DPOAE'si yüksek olanlardaki düşüş daha belirgin olmaktadır.

Susuzluk öncesi oluşan distorsiyon ürünü otoakustik emisyonların amplitütleri ne kadar yüksekse, susuzluğa bağlı dehidrasyon sonrasında elde edilen distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlardaki düşüş de o kadar fazla olmuştur. Yani, osmolaritedeki yükselişten bazal DPOAE'si yüksek olanlar daha çok etkilenmektedir.



Şekil 2: Siçanların Dehidrasyondan Önce ve Sonra Elde Edilen DPOAE Değerleri



Şekil 3: Sıçanların Dehidrasyon Öncesi ve Sonrasında Elde Edilen Osmolarite Değerleri

SIÇAN NO	DEHİDRASYON ÖNCESİ DPOAE (dB)	DEHİDRASYON SONRASI DPOAE (dB)	DEHİDRASYON ÖNCESİ OSMOLARİTE (mosm/kg Su)	DEHİDRASYON SONRASI OSMOLARİTE (mosm/kg Su)
1	13.74	12.63	311.56	322.48
2	14.77	13.77	295.22	310.32
3	11.98	11.03	305.86	328.78
4	12.56	11.30	303.44	332.75
5	14.98	13.89	298.76	319.33
6	11.60	10.65	293.23	323.56
7	12.78	12.33	303.51	322.32
8	14.63	13.97	298.86	320.49
9	16.98	16.23	301.23	317.64
10	14.09	13.90	304.23	318.88
11	11.93	11.34	298.45	320.95
12	13.33	13.25	287.89	317.63
13	16.48	15.90	305.67	319.90
14	09.34	11.54	300.34	318.84
15	13.77	12.02	299.54	333.89
16	14.55	13.67	283.66	316.50
17	14.04	13.89	309.48	322.76
18	16.34	15.67	290.99	319.93

Tablo 1: Sıçanların dehidrasyon öncesi ve sonrasındaki DPOAE ve osmolarite değerleri

Değişken	Sususuzluk öncesi Ortalama (95% GA ^a)	Sususuzluk sonrası Ortalama (95% GA ^a)	Fark (95% GA ^a)	Eşli gruplar için t-testi (iki yönlü)
DPOAE (dB)	13,8 (12,8 ile 14,9)	13,2 (12,3 ile 14,0)	0,6 (0,2 ile 1,0)	t =3,16 Sd ^b =17 p = 0,006
Osmolarite(mOsm/kg)	299,5 (295,9 ile 303,2)	321,5 (318 ile 324,3)	-21,9 (-25,6 ile -12,7)	t = -12,7 Sd ^b =17 p < 0,001

^a %95 Güvenilirlik Aralığı

^b serbestlik derecesi

Tablo 2. Araştırmanın yapıldığı 18 sıçanın susuzluk öncesi ve sonrası DPOAE ve osmalalite değerleri ile bu değerler arasındaki farkın istatistiksel analizi.

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. Koklear kan akımını arttırmak için yapılan tedavi yaklaşımları başarısızlıkla sonuçlanmıştır. 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. Benzer şekilde psikolojik stres glukokortikoid salınımına ve antidiüretik hormon salınımının azalmasına ve bunlara bağlı olarak osmolaritenin artmasına yol açar. Ek olarak hemokonsantrasyon koklear

perfüzyonu kötü etkiler ve dolayısıyla osmolarite değişiklikleri koklear fonksiyonlara direkt etki eder.

Çok yakın zamanda ortaya atılan elektro-osmosis modeli dış titretek tüylü hücrelerin hızlı motilitesini açıklamak için kullanılmıştır. İntrasellüler ve ekstrasellüler alan arasında bulunan elektrik alan ile iyonların taşındığı kabul edilmiştir. Dış titretek tüylü hücrelerin hücre membranı yüzey alanını arttırmak için girintili ve çıkıntılı bir şekil almıştır. Bu sistem (subsurface sisterna sistemi) hücre membranını geçen iyon sayısını büyük ölçüde arttırmaktadır. İyonların bu hareketi suyun da osmotik olarak hareketine yol açar. İntrasellüler sıvı hacmindeki azalmalar veya artmalar dış titretek tüylü hücrelerin şeklinde değişikliklere yol açar. Bunlar otoakustik emisyonların salınmasından ve kokleanın ince ayar mekanizmasından sorumlu olduğu düşünülen mekanizmaları etkilemektedir.

Deney ortamında olarak, dış titretek tüylü hücrelerin fonksiyonları osmolaritedeki değişikliklerle reversibl olarak inhibe edilebilir (14). İn vivo olarak serum osmolarite değişiklikleri interstisyumdaki ekstrasellüler osmolaritede değişikliklere yol açar. Bütün bunlar göz önünde bulundurulduğunda osmolarite değişikliklerinin dış titretek tüylü hücreleri etkilemesi kaçınılmazdır. Yine dehidrasyon skala medianın alanında azalmaya yol açmaktadır (94).

Sıçanlarda dehidrasyon bulguları insandakine benzerdir. Sıçanın derisi tutulup çekilerek turgoruna bakılabilir. Yeterince hidrate bir sıçanda deri hemen eski halini alacaktır. Eğer hemen eski halini almıyorsa bu dehidrasyonun net bir bulgusudur. Bu çalışmada subjektif turgor tayinini bu metodla değerlendirdik ama osmolarite dehidrasyonun daha iyi ve ölçülebilir bir göstergesi olduğu için analizlerde turgor kullanılmadı.

Otoakustik emisyonların üretim yeri dış titretek tüylü hücrelerdir. Ototoksik ilaçlar, hipoksi ve akustik travma ile dış titretek 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 (88). Orta kulaktaki negatif ve pozitif basınç değişikliklerinde otoakustik emisyon amplitüd ve dalga tekrarlanabilirliği

(reproduçibilite) oranlarında belirgin değişiklikler meydana gelir. Bu sebeple herhangi bir nedenle otoakustik emisyon ölçümü yapılırken orta kulağın durumu mutlaka değerlendirilmelidir (17,79,90,93,95).

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 titreşim 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 amplitüdümlerin azalması şeklinde olmaktadır. Ancak otoakustik emisyonların oluşmaları için efferent nöral sistemin varlığı şart değildir (51,61,107,109,113).

Otoakustik emisyon ölçümlerinin klinik kullanımda 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 gruplarının 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, toksoplasma, kernikterus, düşük doğum ağırlığı, prematür doğum vs) menenjit gibi hastalıklar geçiren çocuklarda, endüstriyel gürültüye maruz kalan kalabalık gruplarda güvenle kullanılabilir bir tarama testidir.

Postpartum birinci gün bile ölçümler kullanılabilir (TEOAEs). Aslında 32. Gestasyon haftasında dış titreşim tüylü hücreler gelişimlerini tamamlamışlardır ve emisyon cevabına hazırdırlar. Bir çok merkezde önerilen, uygulamanın ikinci gün yapılmasının sebebi, amnios mayinin orta kulaktan absorbe olması nedeniyle (13,33,35,58).

Wit ve Risma deney hayvanlarında kısa koklea nedeniyle emisyon latansının çok kısa olacağını ve uyarılara verilen cevabın saptanamaması neticesinde klik uyarı

emisyonların alınamayacağını iddia etmişler ve çalışmalarında sıçanlarda klik uyaran emisyon alamamışlardır (118). Buna karşılık yapılan diğer çalışmalarda deney hayvanlarında TEOAE başarıyla alınabilmektedir. Daha önce kliniğimizde yapılan bir çalışmada 21 kobayın 42 kulağında TEOAE alınmıştır (81,36).

DPOAE için ise bu tartışma söz konusu değildir. Küçük deney hayvanlarında bile rahatlıkla alınabilmektedir (6,11,13,35,39,43).

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 8000Hz 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 karşılaşılmıştır. Khvoles ve arkadaşları probun ucuna ince bir tüp taktıktan sonra tüpü dış kulak yoluna yerleştirmişler ve herhangi bir artefakt oluşmadığını gözlemlemişlerdir (48). Biz de çalışmamızda probu dış kulak yoluna sıkıca oturtabilmek 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 uyaran verilerek oluşturulan distorsiyon farklı zamanlarda yapılan kayıtlarda ± 5 dB'lik bir fark yaratabilir (12). Farklı zamanlarda yapılan iki farklı ölçümde DPOAE ve gürültü eşiği değişecektir. Signal to Noise oranı DPOAE cevaplarını değerlendirmek için DPOAE amplitüdlere göre daha güvenilirdir. Biz de çalışmamızda bu oranı esas aldık (12,34). Ayrıca Ketamin anestezisinin chincihillalarda DPOAE büyüklüğünü 2.9 dB, TEOAE'ları da 1.1 dB arttırdığı görülmüştür (28).

Daha öncede değinildiği gibi erişkin erkeklerde vücuttaki toplam su miktarı, obez kişilerde vücut ağırlığının %55'ini ve zayıf kişilerde %65'ini oluşturur. Vücuttaki toplam su miktarının 2/3'ü intrasellüler ve 1/3'ü ekstrasellülerdir. Vücuttaki toplam su miktarı normalde susama hissi ve arka hipofiz bezinden ADH salgılanması, ANP salgılanması ve böbrekler üzerinden bir dizi faktörün etkisiyle önlenmeye çalışılır. Normalde vücut sıvılarının osmolaritesi dar bir aralıkta tutulur. Osmolaritede %2'lik bir oynama ADH salınmasına ya da salınımının baskılanmasına neden olur (97).

Dehidrasyonun bulgu ve semptomları çok hafiften çok şiddetliye kadar geniş bir aralıkta değişebilir. Bunlar artmış susama hissi, kuru ağız, halsizlik, sersemlik, çarpıntı, konfüzyon, uyku hali, bayılma, terleme kaybı, azalmış idrar çıkışı (idrar renginin koyu sarıya dönmesi dehidrasyon bulgusu olarak kabul edilebilir), ayrıca yemek alımının azalması, hematokritin artması gibi (50).

Negatif sıvı dengesine yol açan dehidrasyon azalmış alım, artmış atılım (renal, GİS veya farkedilmeyen kayıplar) yada vücut sıvılarının yer değiştirmesi (asit, efüzyon, yanık ve sepsiste olduğu gibi kapiller kaçaklar) sonucu oluşabilir. Total vücut suyunun azalması hem intrasellüler hem de ekstrasellüler sıvı volümünü azaltır. Dehidrasyonun klinik görüntüsü en çok intravasküler volum kaybına bağlıdır. Dehidrasyonun devam etmesi hipovolemik şok ve takiben uç organ yetmezliği (böbrek ve karaciğer gibi) ve ölümle sonuçlanacaktır.

Su kısıtlamasıyla elde edilen hiperosmotik ortam eritrositlerin morfolojilerini büyük ölçüde etkilemektedir (8). Ayrıca dehidrasyon erkeklerde SP/AP oranında azalmaya yol açarken kadınlarda böyle bir etki gözlenmemiştir (91).

Genellikle hücre zarı suyun içeri ve dışarı hareketine serbestçe izin verdiği için ekstrasellüler sıvının osmolaritesi (290 mOsm/kg su) intrasellüler sıvınıninkine eşittir. Bu yüzden serum osmolaritesi intrasellüler osmolaritenin gösterilmesi için en uygun ve en doğru rehberdir.

Suckfüll ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, serum osmolaritesindeki artışın, iç kulak fonksiyonlarında otoakustik emisyonlarla net bir şekilde gösterilebilen karışıklığa yol açtığı görülmüştür. Osmolaritedeki azalma iç kulak fonksiyonlarında net bir bozukluğa yol açmamaktadır. Kobaylardaki hipoosmolar serum değişiklikleri

hiperosmolar değişikliklerin iç kulakta yaptığı değişikliklerin yanında kıyaslanamayacak kadar azdır. Ancak osmolaritedeki şiddetli düşmelerin de vücuttaki her hücreyi olumsuz etkileyeceği dolayısıyla dış titrete tüylü hücreleri de etkileyerek otoakustik emisyonlar üzerinde değişiklik yapacağı göz ardı edilmemelidir (105). Sıçanların normal serum osmolaritesi 298 ± 2 mosm/kg su'dur (121).

Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon ölçümlerindeki azalma seçilen L1 ve L2 uyaran seviyesinden bağımsızdır. Genellikle düşük seviyelerle oluşturulan Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar daha hassastır. Deneysel olarak oluşturulan koklear kan akımı bozuklukları; düşük uyaran ile oluşturulan Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonları yüksek uyaranla oluşturulan Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlarından daha hızlı ve daha çok etkiler (114, 115). Yapılan bölgesel kan akımı ölçüm çalışmaları göstermiştir ki hiperosmolar sıvı infüzyonu koklear kan akımında önemli bir değişiklik yapmamaktadır (105). Bununla birlikte koklear kan akımında hafif bir artış görülmüştür (57,56,105). Kokleaya benzer bir şekilde serebellum da anteroinferior serebellar arterden beslenir ve kan akımı otoregölasyonu koklea damarlarındaki regölasyona çok benzer (76). 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 (3,16). 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.

Serum hiperosmolaritesi ya da sistemik dehidrasyon hangi mekanizmayla otoakustik emisyonları etkilemektedir? Psikolojik ya da fiziksel stres ani işitme kaybı ile başvuran hastaların bir çoğunda rapor edilmektedir. Psikolojik stres te, fiziksel stres te (dehidrasyon gibi) vücutta glukokortikoid yapılı hormonların salgılanmasına neden olmaktadır. Bu hormonlar vücutta mineralokortikoid etki göstererek ekstrasellüler ve intrasellüler osmolariteyi göstermiş oldukları mineralokortikoid etkiyle değiştirmektedirler

(112). Dış titrete tüylü hücrelerin sıvı bir ortamda yapmış oldukları hızlı salınım hareketi hidromekanik temellere bağlıdır. Brownell ve arkadaşları kültür ortamında dış titrete tüylü hücrelerin dinamik mekanik özelliklerinin osmolarite değişiklikleriyle geri dönüşümlü olarak değiştirilebileceğini göstermişlerdir (14). Serum hiperosmolaritesi interstisyum ve ekstrasellüler boşlukta da hiperosmolariteye yol açar. Serum hiperosmolaritesinde meydana gelebilecek değişikliklerin, dış titrete tüylü hücrelerin hızlı hareketini hidromekanik mekanizmalarda oluşturacağı değişikliklerle bozacağı açıktır. Bunun bir sonucu da otoakustik emisyonlarda görülecek azalmadır.

Ayrıca in vitro ortamda hipertonik tuzlu solüsyonlar insan nazal epitelyumundaki siliyer hareketi azaltmaktadır. Bunun mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte siliyer hücrelerin hipertonik ortamda hareketlerinin daha zor olduğu düşünülmektedir (119).

Biz yaptığımız bu çalışmada, serum hiperosmolaritesini, sıçanlarda hiperosmolar sıvı injeksiyonu yerine su kısıtlamasına giderek oluşturmayı amaçladık. Çünkü hiperosmolar sıvı injeksiyonlarının koklear kan akımında hafif bir artışa yol açtığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (56,57,105). Su kısıtlaması ile hiperosmolar bir ortam yaratılırken aynı zamanda total vücut sıvısının oranını da azaltmış olduk. Böylece patofizyolojik olarak daha gerçekçi bir ortam hazırlamadık.

Susuzluk sonrasındaki dehidrate sıçanlardan elde edilen distorsiyon ürünü otoakustik emisyonların osmolaritedeki artıştan ne kadar etkilendiğini değerlendirdik. Sonuç olarak yaptığımız deneysel çalışmada dehidrasyonun sıçanlardaki distorsiyon ürünü otoakustik emisyonları etkilediğini ve bu etkinin distorsiyon ürünü otoakustik emisyon amplitüdü daha yüksek olan sıçanlarda daha fazla olduğunu gördük. Ancak bütün sıçanlarda dehidrasyon öncesinde olduğu gibi dehidrasyon sonrasında da emisyon elde edebildik. Bu sonuçlar bize, dış titrete tüylü 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. Sıçanlarda 3 günlük dehidrasyonun, distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar üzerine anlamlı bir etkisinin olduğu, ancak emisyonların alınabildiği görülmüştür.
2. Osmolaritedeki artışla ilişkili olarak distorsiyon ürünü otoakustik emisyon miktarlarında azalma olduğu ve bu azalmanın yüksek distorsiyon ürünü otoakustik emisyonu olan sıçanlarda daha fazla olduğu görülmüştür. Yani dehidrasyona bağlı hiperosmolariteden yüksek fonksiyon gösteren hücrelerin daha kolay etkilenebileceği ancak fonksiyonlarını yitirmeyecekleri anlaşılmaktadır.
3. Çalışmamızın başında 24 sıçanın 48 kulağında distorsiyon ürünü otoakustik emisyonları elde ettik ve sonunda 6 sıçanın ölmesi nedeniyle 18 kobayın 36 kulağında ölçüm yapabildik. Bu da literatür bilgileriyle uyumlu olarak

distorsiyon ürünü otoakustik emisyonların sıçanlarda da kolaylıkla alınabildiğini gösterdi.

4. 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. AKYILDIZ NA. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Vol 1 Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara, 1998; Temporal Kemik ve İşitme Organının Anatomisi s: 22-57
2. AKYILDIZ NA. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Vol 1 Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara, 1998; İşitme Fizyolojisi s:77-128
3. AUSTIN R, HAUCK W, ALDEA G, FLYNN A, COGGINS D, HOFFMANN J. Quantitating Error in Blood Flow Measurements With Radioactive Microspheres. Am. J. Physiol. 1989; 257; 280-288
4. BALLENGER JJ., SNOW JB. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 15th edition. Williams and Wilkins. Baltimore. Anatomy of the Ear. 1996 838-857
5. BALLENGER JJ., SNOW JB. Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. 15. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 2000. İşitme ve Vestibüler Sistemlerin Fizyolojisi 879-900

6. 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
7. BARBARA M, BAGGER-SJOBACK D, RASK-ANDERSEN H, FILIPO R. Does Severe Water Deprivation Affect the Inner Ear? An Experimental Study of the Gerbilline Endolymphatic Sac. *J. Laryngol. Otol.* 1989 Jan; 103(1):22-29
8. BARBARA M, HULTCRANTZ M. Vascular Supply of the Endolymphatic Sac. A Gross and Ultrastructural Study in the Mongolian Gerbil Under Normal and Experimental Conditions. *Acta Otolaryngol.* 1991, 111(4):728-737
9. BERKOW R. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy* 15th edition Merck&CO., INC USA Water, Electrolyte, Mineral, and Acid-Base Metabolism
10. BOHMER A. Hydrostatic Pressure in the Inner Ear Fluid Compartments and its Effects on Inner Ear Function. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1993: 507; 3-24
11. BROWN AM, KEMP DT. Suppressibility of the 2f1-f2 Stimulated Acoustic Emissions in Gerbil and Man. *Hear Res.* 1984; 13: 29-37
12. BROWN AM, McDOWELL B, FORGE A. Acoustic Distortion Products can be Used to Monitor the Effects of Chronic Gentamycin Treatment. *Hear. Res.* 1989; 42:143-156
13. BROWN AM. Acoustic Distortion from the Rodent Ears: a Comparison of Responses from Rats, Guinea Pigs and Gerbils. *Hear Res* 1987; 31:25-38
14. BROWNELL W, SHEHATA W. The Effect of Cytoplasmic Turgor Pressure on The Static and Dynamic Mechanical Properties of Outer Hair Cells. *Acta Otolaryngol* 1991: 3;70
15. BROWNELL WE. Outer Hair Cell Electromotility and Otoacoustic Emissions. *Ear Hear* 1990;11:82-92
16. BUCKBERG G, LUCH J, PAYNE B, HOFFMANN J, ARCHIE J, FIXLER D. Some Sources of Error in Measuring Regional Blood Flow With Radioactive Microspheres. *J. Appl Physiol* 1971: 31; 589-604
17. CAMPBELL KCM., DURRANT J. Audiological Monitoring for Ototoxicity. *The Otolaryngologic Clinics of North America.* 1993; 26(5):903-917

18. 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
19. CUMMINGS CW, FREDRICKSON JM, HARKER LA, KRAUSE CJ, SCHÜLLER DE. 3th ed. Mosby Year Book, St. Louise, 1998. Vol 4. Meniere Disease and Other Peripheral Disorders 2672-2705
20. CUMMINGS CW, FREDRICKSON JM, HARKER LA, KRAUSE CJ, SCHÜLLER DE. 3th ed. Mosby Year Book, St. Louise, 1998. Vol 4. Cochlear Anatomy and Central Auditory Pathways 2803-2830
21. 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
22. CUMMINGS CW, FREDRICKSON JM, HARKER LA, KRAUSE CJ, SCHÜLLER DE. 3th ed. Mosby Year Book, St. Louise, 1998. Vol 4. Diagnostic and Rehabilitative Audiology 2875-2893
23. ÇAKIR N. Otolaringoloji, Baş ve Boyun Cerrahisi. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 1999. Kulak Anatomisi ve İşitme Fizyolojisi 2-15.
24. DANIELA TB, PEREIRA RC, DAVID RB, PRISCILA N. Isotonic NaCl Intake by Cell-Dehydrated Rats. Physiology & Behavior 76 (2002) 501-505
25. ERDEM T, OZTURAN O, MİMAN MC: Exploration of the Early Auditory Effects of Hyperlipoproteinemia and Diabetes Mellitus Using Otoacoustic Emissions. Eur Arch Otorhinolaryngol 2003,
26. ESMER N., AKINER MN., KARASALIHOĞLU AR., SAATÇI MR. Klinik Odyoloji 1. Baskı Özişik Matbaacılık Ankara 1995 Bölüm 6 İşitmenin Değerlendirilmesinde Elektrofizyolojik Teknikler. 123-136
27. FADDEN SL, DING DL, SALVİ R. Anatomical, Metabolic and Genetic Aspects of Age-related Hearing Loss in Mice. Audiology 2001; 40:313-321
28. FLOCK A, ORMAN S. Micromechanical Properties of Sensory Hairs on Receptor Cells of the Inner Ear. Hear Res. 1983 Sep; 11 (3): 249-260

29. FLOCK A. Contractile Proteins in Hair Cells. *Hear. Res.* 1980 Jun; 2 (3-4): 411-412
30. GÖKSU N. ve ark. Anatomy of the Guinea Pig Temporal Bone. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1992; 101: 699-704
31. GRAY H. *Anatomy Descriptive and Surgical* Paragon Book Service Ltd. London. 1995 *Organs of Sense-Ear* 577-591
32. HANSEN S: Deafness–orthostatic hypotension–cochleovestibüler hypoxia. *Scand Audiol* 1986; 26 (suppl): 45-46
33. HARRIS FP, LONSBURRY-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: 220-229
34. 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
35. HENLEY CM, OWINGS MH, STAGNER BB, MARTIN GK. Postnatal Development of the Ear. *Hear Res.* 1989; 43:141-148
36. HILGER AW, FURNESS DN, WILSON JP. The Possible Relationship Between Transient Evoked Otoacoustic Emissions and Organ of Corti Irregularities in the Guinea Pig. *Hear. Res.* 1995; 84: 1-11
37. 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. *Hearing Research* 1998; 122: 41-46
38. HOREL N, KALCIGI A, HIRAKAWA E. The Effects of Anesthesia on Otoacoustic Emissions. *Hear Res* 1997; 110: 25-33
39. 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
40. HOTZ MA., HARRIS FP., Probst R. Otoacoustic Emissions: An Approach for Monitoring Aminoglycoside-ototoxicity. *Laryngoscope* 1994; 104: 1130-1134

41. KANO H, MAKIMOTO K. Effects of Intravenous Glycerol Injection on Inner Ear Fluid Electrolytes. *Acta Otolaryngol* 1985 Jan-Feb; 99(1-2):46-52
42. KATHLEEN CM, CAMPBELL M, DURRANT J. Audiologic Monitoring For Ototoxicity. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1984; 76: 442-448
43. 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
44. KEMP DT. Otoacoustic Emissions, Travelling Waves and Cochlear Mechanisms. *Hear. Res*. 1986; 22: 95-104.
45. KEMP DT. Stimulated Acoustic Emissions from Within the Human Auditory System. *Journal of Acoustic Society of America* 1978; 64:1386-1391
46. KHOVELS R, FREEMAN S, SOHMER H. Transient Evoked Otoacoustic Emissions Can Be Recorded in the Rats. *Hearing Research*. 1996; 97:120-126
47. KHOVELS R, FREEMAN S, SOHMER H. Effect of Temperature on the Transient Evoked Otoacoustic Emissions and Distortion Product Otoacoustic Emissions in Rats. *Audiol Neurootol*. 1998c; 3: 349-360
48. KHOVELS R, FREEMAN S, SOHMER H. Transient Evoked Otoacoustic Emissions in Laboratory Animals. *Audiology*. 1999; 38: 121-126
49. KIZILAY A, OZTURAN O, ERDEM T, KALCIOĞLU MT, MİMAN 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
50. KIM CY, YOON G, KIM EJ, CHO MK. Pharmacokinetics of Intravenous Chlorzoxazone in Rats with Dehydration and Rehydration: Effects of Food Intakes. *Biopharm Drug Dispos*. 2003, 24: 53-61
51. 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
52. KIMBERLEY BP. Applications of Distortion-Product Emissions to an Otological Practice. *Laryngoscope*, 109:1908-1918, 1999

53. KORRES S, BALATSOURAS D, MANTA P: Cochlear Dysfunction in Patients With Mitochondrial Myopathy. *ORL J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2002, 64:315-320
54. KURAN O. *Sistemik Anatomi*. İstanbul 1983. 759-788
55. LAFRENIERE D, SMURZYNSKI J, JUNG M. Otoacoustic Emissions in Full-Term Newborns at Risk for Hearing Loss. *Laryngoscope*. 1993; 103:1334-1341
56. LARSEN H, ANGELBORG C, HULTCRANTZ E. Effect of ethanol on Cochlear Blood Flow. *Arch Otolaryngol* 1981, 233:19-23
57. LARSEN H, ANGELBORG C, HULTCRANTZ E. The effect of Glycerol on Cochlear Blood Flow. *Otorhinolaryngology* 1982, 44:101-107
58. LONSBURRY-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
59. LONSBURRY-MARTIN BL, MARTIN GK. The Clinical Utility of Distortion Product Otoacoustic Emissions. *Ear Hear*. 1990; 11: 144-154
60. LONSBURRY-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.
61. LONSBURY BL, MARTIN GK Otoacoustic Emissions. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 11:361-366
62. LONSBURY-MARTIN BL. Introduction to Otoacoustic Emissions. *American Journal of Otology*. 1994; 15: Suppl 1:1-3.
63. MARTIN GK, JASSIR D, STAGNER BB, LONSBURY-MARTIN BL. Effects of loop diuretics on the suppression tuning of distortion-product otoacoustic emissions in rabbits. *J Acoust Soc Am*. 1998 Aug;104(2 Pt 1):972-83.
64. MARTIN GK, LONSBURRY-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

65. MARTIN GK, OHLMS LA, FRANKLIN DJ. Distortion Product Otoacoustic Emissions in Humans. III. Influence of Sensorineural Hearing Loss. *Ann. Otol Rhinol Laryngol (suppl)* 1990; 147: 3-42
66. MAZELOVA J, POPELAR J, SYKA J: Auditory Function in Presbycusis: Peripheral vs Central Changes. *Exp Gerontol* 2003, 38:87-94
67. MCCOY MJ, FRANKLIN D, LONSBURRY-MARTIN BL, MARTIN GK. Evoked Otoacoustic Emissions Test-Retest Reliability. *ASHA* 1990; 32: 156pp
68. MCFADDEN D, PLATTSMIER HS. Aspirin Abolisher Spontaneous Otoacoustic Emissions *Journal of Acoustic Society of America*. 1984; 76: 443-448
69. MICHEL O, BRUSIS T. Hearing Loss as a Sequel of Lumbar Puncture. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 390-394
70. MILLER J, DINGERINK H. Control of Inner Ear Blood Flow. *Am. J. Otolaryngol*. 1988: 9; 302-316
71. MORRISON GA, TEIXEIRA M, STERKERS O, AMIEL C, FERRARY E. Effect of Glycerol on Electrochemical Composition of Endolymph and Perilymph in the Rat. *Acta Otolaryngol*. 1996 Jul; 116(4): 546-551
72. MOULIN A, BERA JC, COLLET L. Distortion Product Otoacoustic Emissions and Sensorineural Hearing Loss. *Audiology* 1994; 33: 305-326
73. MOULIN A, COLLET R, DUCLAUX R. Contralateral Auditory Stimulation Alters Acoustic Distortion Products in Humans. *Hear Res*. 1993; 65: 193-210
74. 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
75. NAKAMURA M., YAMASOBA T., KAGA K. Changes in Otoacoustic Emissions in Patient with Idiopathic Sudden Deafness. *Audiology* 1997; 36:121-135
76. NORTON SJ. Cochlear Function and Otoacoustic Emissions. *Semin Hear*. 1992; 13: 1-14
77. NORTON SJ. Cochlear Function and Otoacoustic Emissions. *Semin. Hearing*. 1992; 13: 1-14

78. 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
79. 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
80. OZTURAN O, ERDEM T, MIMAN MC: Effects of the Electromagnetic Field of Mobile Telephones on Hearing. *Acta Otolaryngol.* 2002, 122:289-293
81. 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
82. 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
83. 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
84. 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
85. PENNER MJ. An estimate of the prevalence of tinnitus caused by spontaneous otoacoustic emissions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990 Apr;116(4):418-23.
86. PLINKERT PK., GITTER AH., ZENNER HP. Tinnitus Associated Spontaneous Otoacoustic Emissions. *Acta otolaryngology.* 1990; 110:342-347
87. PROBST R. HARRIS FP. HAUSER R. Clinical Monitoring Using Otoacoustic Emissions. *British Journal of Audiology.* 1993; 27:85-90
88. PROBST R., LONSBURY BL., MARTIN M., MARTIN GK. A Review of Otoacoustic Emissions. *Jou. Acous. Som.* 1991; 89: 2027-2067

89. RADOMSKIJ P, SCHMIDT MA, HERON CW: Effect of MRI Noise on Cochlear Function. *Lancet* 2002, 359:1485
90. RICHTER B, HAUSER R, LOHLE E. Dependence of distortion product emission amplitude on primary-tone stimulus levels during middle-ear pressure changes. *Acta Otolaryngol.* 1994 May;114(3):278-84.
91. RIDENOUR BD, MEYERHOFF WL, WANG X, GERKEN GM. Summating Potential/ Action Potential Ratio in Normal Ears: Effects of Dehydration. *Am J. Otolaryngol.* 1993 Jan-Feb; 14(1):24-30
92. RUGGERO MA, NICH NC, FREYMAN R. Spontaneous and impulsively evoked otoacoustic emissions: indicators of cochlear pathology? *Hear Res.* 1983 Jun;10(3):283-300.
93. RYDING M, KONRADSSON K, KALM O: Auditory Consequences of Recurrent Purulent Otitis Media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002, 111:261-266
s: 955-960
94. SALT AN, DEMOTT JE. Endolymph Volume Changes During Osmotic Dehydration Measured By Two Techniques. *Hear Res.* 1995 Oct; 90(1-2):12-23
95. SCHLOTH E, ZWICKER E. Mechanical and Acoustical Influences on Spontaneous Otoacoustic Emissions. *Hear Res.* 1983; 11: 285-295
96. SCHMIEDT RA, ADAMS JC. Stimulated Acoustic Emissions in the Ear canal of the Gerbil. *Hear Res.* 1981; 5: 295-305
97. SEBAAI N, LESAGE J, ALAOUI A, DUPOUY JP, DELOOF S. Effects of Dehydration on Endocrine Regulation of the Electrolyte and Fluid Balance and Atrial Natriuretic Peptide-Binding Sites in Perinatally Malnourished Adult Male Rats. *European Journal of Endocrinology.* 2002; 147: 835-848
98. SICHEL J, PLOTNIK M, CHERNY L, ELIDIAN J, SOHMER H. A Unique Animal For Auditory Research. *J. Bas. Clin. Physy. Pharm.* 1997; 8: 206
99. SIEGEL JH, KIM DO. Efferent Control of Cochlear Mechanics. Olivocochlear Bundle Stimulation Effects Cochlear Biomechanical Non-Linearity. *Hear. Res.* 1984; 6: 171-182

100. SKELETON H. The Storage of Water by Various Tissues of the Body. Arch. Int. Med. 1972; 40: 140-145
101. SLEPECKY N, ULFENDAHL M. Glutaraldehyde Induces Cell Shape Changes in Isolated Outer Hair Cells From The Inner Ear. J. Submicrosc. Cytol. Pathol. 1988 20(1):37-45
102. SOCKALINGAM R, FREEMAN S, CHERNY L, SOHMER H. Effect of High-Dose Cisplatin on Auditory Brainstem Responses and Otoacoustic Emissions in Laboratory Animals. The American Journal of Otology. 2000; 21: 521-527
103. SPOENDLIN H. Differentiation of Cochlear Afferent Neurons. Acta Otolaryngol. 1981 May-Jun; 91(5-6):451-456
104. STENKLEV NC, LAUKLI E: Transient Evoked Otoacoustic Emissions in the Elderly. Int. J. Audiology 2003, 4:87-94
105. 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
106. ŞEHİTOĞLU MA. ve ark. Surgical Anatomy of the Guinea Pig. Ear Nose Throat Journal. 1990; 69: 91-97
107. TAVARTKILADZE GA, FROLENKOV GI, KRUGLOV AV, ARTAMASOV SV. Ipsilateral suppression effects on transient evoked otoacoustic emission
108. 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.
109. 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
110. TIKHOMIROVA IA, MUROYOV AV, LEVIN VN. Major Alterations in Body Fluid Status and Blood Rheology. Clinical Hemorheology and Microcirculation. 2002; 26: 195-198
111. TIKHOMIROVA IA, The Effect of Dehydration on Macro-Microrheological Blood Properties. Clin. Hem. Microcir. 2002 26: 85-90

112. TRINH-TRANG-TAN MM, GEELEN G, TEILLET L, CORMAN B. Urea Transporter Expression in Aging Kidney and Brain during Dehydration. *American Journal of Physiology*. 2003; 285:1355-1365
113. 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
114. 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
115. 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
116. WHITEHEAD ML, LONSBURRY-MARTIN BL. Relevance of Animal Models to the Clinical Applications of Otoacoustic Emissions. *Semin Hear*. 1992; 13: 81-100
117. WIER CC, PASONEN EG, McFADDEN D. Partial Dissociation of Spontaneous otoacoustic Emissions and Distortion Products During Aspirin Use in Humans. *Journal of Acoustic Society of America*. 1988; 84: 230-237
118. WIT HP, RITSMA RJ. Evoked Acoustical Emissions from the Human Ear: Some Experimental Results. *Hear. Res*. 1980; 2: 253-261
119. YG MIN et al. Hypertonic Saline Decreases Ciliary Movement in Human Nasal Epithelium in Vitro. *Otolaryngology Head&Neck Surg* 2001; 124:313-6.
120. ZENNER PM. Acoustic Emissions from the Ear: A Summary of Results From Humans and Animals. *Journal Acoustic Society of America* 1985; 78(1): 340-344
121. ZTERKERS O, FERRARY E, AMIEL C. Inter and Intracompartamental Osmotic Gradients Within the Rat Cochlea. *American Journal of Physiology*. 1984;247:602-606