

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ŞİŞLİ ETEFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

1. KULAK-BURUN-BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ

ŞEF: Doç. Dr. SUAT TURGUT

**AKUSTİK TRAVMADA PENTOKSİFİLİN-STEROİD KOMBİNE
TEDAVİSİNİN İŞİTME KAYBI ÜZERİNE ETKİSİ (HAYVAN MODELİ)**

Dr. TÖLİN ŞENTÖRK UZER

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2005

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

Dr. Tülin ŞENTÜRK UZER

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

2.2. Anatomi

2.3 Histoloji

2.4. Fizyoloji

2.5. Kobay Kulağı Anatomisi

2.6. İşitme Fizyolojisi

2.7. Sensörinöral İşitme Kayıpları

2.8. İşitme Kayıplarının Tanısında Pür-Tone Odyometri ve Otoakustik Emisyonlar

2.9. İşitme Kayıplarında Steroid Ve Pentoksifilin Tedavideki Rolü

3. MATERYAL METOD

3.1. Kobay

3.2. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar

3.3. Akustik Travma

3.4. İlaçlar

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇLAR

ÖZET

KAYNAKLAR

1. GİRİŞ

Gürültü tanım olarak istenmeyen seslere verilen isimdir. Genellikle tanımlarken çeşitli frekanslardaki seslerin karışımı olarak ortaya çıkar. Gürültüye bağlı işitme kayıpları genelde yüksek frekansları tutan işitme kaybı, yüksek vurgulu kulak uğultusu ve konuşmayı ayırt etme skorunda düşüklükle kendini gösterir. Endüstriyel gürültülerin geniş spektrumlu olmasından dolayı işitme kayıpları 3-6 kHz arasındadır.

Gürültüye bağlı işitme kayıplarında kokleanın dış tüylü hücrelerinde sterosilyaların kaybı, birbirleriyle yapışmaları ve deformasyonları bunların dışında koklea mikrosirkülasyonunda bozulma söz konusudur.^{29,30}

Akustik travma tedavisinde amaç öncelikle koklea'da bozulan mikrosirkülasyonun ve doku oksijenasyonunun düzeltilmesine yönelik olmaktadır. Bu şekilde, gelişen hipoksinin ortadan kaldırılması, ortaya çıkan metabolitlerin uzaklaştırılması ve zarar gören hücrelerin onarımı için gerekli desteğin oluşturulması amaçlanmaktadır. Bu nedenle tedavide H1-reseptör antagonistleri, kortikosteroidler, vazodilatatör ajanlar, antikoagülanlar, volüm genişleticiler, hiperbarik oksijen tedavisi kullanılır.^{33,34}

Bu çalışma da Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği Deneysel Araştırma ve Bilimsel Eğitim Laboratuvarı'nda (DABEL) 10-17 Ocak 2005 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Literatüre baktığımızda; akustik travma tedavisinde pentoksifilin ve steroid tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı insan ve hayvan modeli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmalar etyolojik fark gözetmeden ani işitme kayıplı hastalarda yapılmıştır.^{72,73,77,88} Bizim çalışmamızda ise akustik travmaya maruz bırakılıp işitme kaybı oluşturduğumuz kobaylarda, pentoksifilin-steroid kombine tedavisinin etkinliği araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

Dış, orta, iç kulağın embriyogenik gelişimi, üç ayrı yerden ve üç ayrı germ yaprağından olur. Dış kulak ve orta kulak üst solunum ve sindirim sisteminin geliştiği brankial yarıklık ve ceplerden iç kulak ise, beyinde rhombencephalonun karşısına gelen dış ektodermden gelişir.

İç kulak 20. günde ektoderm yüzeyinde otik disk adı verilen bir alan olarak başlar. Disk içe doğru kıvrılır ve otik çukur oluşur, yüzey ile olan bağlantılar kesilir ve 4. haftada otik vezikül oluşur. Otik vezikülün dorsomedial kısmından utrikulus, semisirküler kanallar ve endolenfatik duktus gelişir; ventral kısmından duktus koklearis ve sakkulus gelişir. Fossa otika, otik vezikül haline geçerken bir kısım epitel hücresi ayrılarak statoakustik ganglionu oluşturur. Bu gangliondan gelişen sinir lifleri makula, krista ve korti organına ulaşırlar. Ektodermden gelişen membranöz labirentin etrafını mezodermden gelişen kıkırdak yapı sarar. Bu daha sonra ossifiye olarak kemik labirenti oluşturur.

İç kulak kemik yapıları ve kemikçikler embriyonel yaşamın 4. ayında yetişkinlerdeki çaplarına erişirler. Buna karşılık mastoid kemik ve kafa tabanı kemikleri gelişmelerine doğumdan sonra da devam ederler. Bu durum özellikle östaki borusunun konumunda ve kasların yapışmasında değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu yüzden östaki borusunun çalışmasında çocuklarda büyüklere oranla bazı fonksiyon yetersizlikleri söz konusu olabilir.

Brankial arklar aslında bir solunum aygıtıdır. Bu arkların arasında oluşan oluklar dış kulak ve orta kulak gelişmesinde rol alır. Bu nedenle de doğumdan sonra ortaya çıkan üst solunum yolları hastalıkları ile yakın bir ilişki vardır.

Östaki borusu ve orta kulak birinci endodermal cebin dışa doğru gelişmesinden meydana gelir. Orta kulak 3. haftadan başlayarak gelişir. 4. haftadan sonra östaki

borusu ve orta kulak birbirinden ayrılır. 30. haftada orta kulağın gelişimi aşağı yukarı tamamlanır. ¹

2.2. Anatomi

İşitme organı olan kulak temporal kemik içerisinde yer alır. Kafatasının yan ve alt duvarını oluşturan temporal kemiğin skuamoz, mastoid, timpanik ve petroz olmak üzere 4 parçası vardır.

Kulak yapı ve fonksiyonları bakımından ise dış, orta ve iç kulak olmak üzere üç bölümden oluşur.

İç kulak; temporal kemiğin petroz parçası içinde yer alır. İşitme ve denge duyusu ile ilgili spesifik duyu hücrelerini içerir. Yuvarlak ve oval pencereler yoluyla orta kulak ile, koklear ve vestibüler aquaduktuslar yolu ile de kafa içi ile bağlantılıdır.^{1,2} Morfolojik olarak ikiye ayrılır.

1. Kemik (osseöz) labirent
2. Zar (membranöz) labirent

Kemik (osseöz) labirent:

Kemik labirenti otik kapsül adı verilen sert kompakt kemik dokusu oluşturur. Zar labirent bunun içinde yer almaktadır. Aralarında perilenf denen sıvı bulunur. ^{2,3} Kemik labirent şu kısımlardan oluşur.

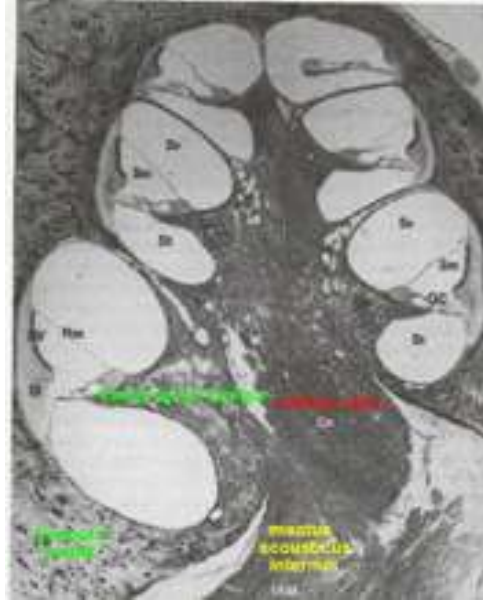
1. Vestibulum
2. Kemik semisirküler kanallar
3. Koklea
4. Aquaduktus vestibuli
5. Aquaduktus koklea

Vestibulum: Yaklaşık 4mm çapında düzensiz ovoid bir kavitedir. Dış yan duvarı yuvarlak ve oval pencere aracılığıyla timpanik kaviteye; ön duvar kokleaya komşudur.

Üst ve arka duvarda semisirküler kanallarla birleşir. İç yan duvarda ise ön altta sakkulusun yerleştiği sferikal resess, arka üstte ise utrikulusun yerleştiği eliptikal resess bulunur.^{2,4}

Kemik semisirküler kanallar: Superior, posterior, lateral olmak üzere üç semisirküler kanal uzayın üç düzlemine yerleşmiştir. Her biri yaklaşık olarak bir dairenin 2/3'ü kadar olan bu kanallar vestibuluma açılır.^{2,4,5}

Koklea: İç kulağın ön kısmında bulunan ve şekli salyangoza benzeyen kemik bir tüptür. Modiolus, kanalis spiralis koklea ve lamina spiralis osseadan oluşur.

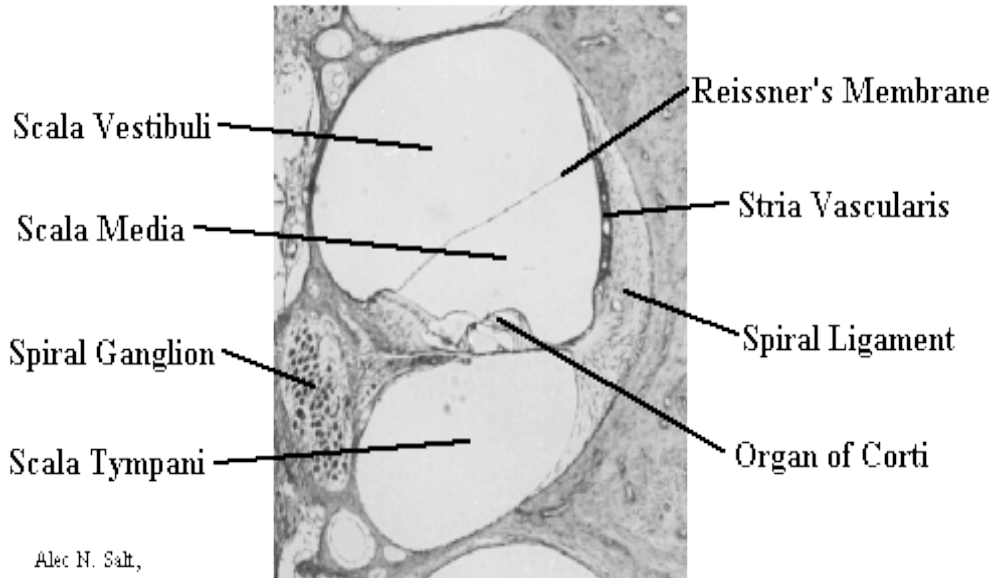


Resim 1. Kokleanin Radyal Kesiti

Modiolus, kokleanın eksenini oluşturur. Modiolus içindeki ince kanallardan koklear damarlar, sekizinci kranial sinirin lifleri geçer. Bu kanalcıkların hepsi modiulusun spiral bir şekilde olmasından dolayı modiulusun spiral kanalı adı da verilen Rosenthal kanalına açılırlar. Bu kanalın içinde ganglion spirale de denilen Korti ganglionu bulunur.

Kanalis spiralis koklea, modiulusun çevresini iki buçuk defa spiral olarak dolanan kemik bir yoldur. Bu yol, vestibulun ön alt kısmından başlar ve zirve veya kupula adı verilen kapalı bir uçla sonlanır.

Lamina spiralis ossea, modiolustan uzanan kemik bir laminadır. Baziler membran adı verilen fibröz bir tabaka ile devam eder ve karşı duvara ulaşarak kanalis spiralis kokleayı ikiye böler. Vestibulumu açılan üst parçaya skala vestibuli, fenestra koklea aracılığıyla kavum timpaniye açılan alt parçaya skala timpani denir. İki skala; kokleanın tepesinde helikotrema denilen delikle birleşir. Lamina osseanın serbest kenarı ile kanalis spiralis kokleanın dış yan duvarı arasındaki baziler membranın üzerinde, korti organı(organum spirale) adı verilen işitme organı bulunur.^{2,4}



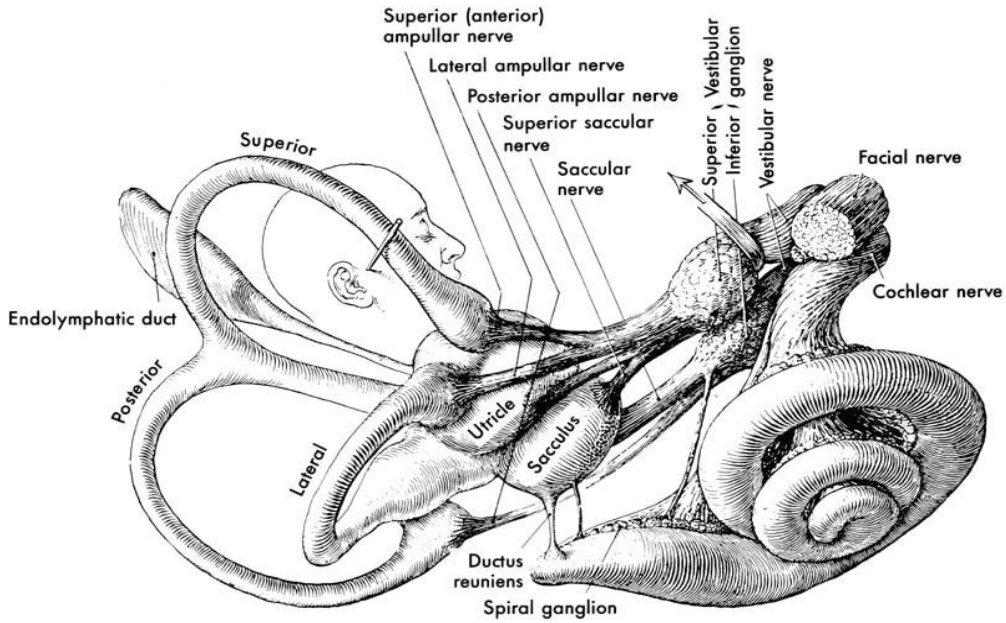
Resim 2. Kokleanın Radyal Kesiti

Aquaduktus vestibuli: Vestibulumun iç yan duvarından başlayıp petröz kemiğin fossa subarkuata denilen çukurunda sonlanır. Bu kanalın içinde zar labirente ait duktus endolenfatikus ve onun ucunda sakkus endolenfatikus vardır.^{2,4,6}

Aquaduktus koklea: Skala timpaniden başlayıp petroz kemik alt yüzünde subaraknoidal boşluğa açılan kemik kanaldır. Bu kanal içinde duktus perilenfatikus ve vena kanalikuli koklea vardır.^{2,4,6}

Zar labirent:

1. Utrikulus
2. Sakkulus
3. Duktus semisirkularis
4. Duktus endolenfatikus
5. Duktus perilenfatikus
6. Duktus koklearis
7. Korti organı



Resim 3. Membranöz Labirent

Utrikulus: Vestibulumun içyan duvarındaki elliptikal resesste bulunur. İç yan duvarında makula utrikulu adı verilen kısmında denge hücreleri bulunur ve buradan n.

utrrikularis başlar. Utrikulusta duktus semisirkularislerin açıldığı beş ve duktus utrikulosakkularisin açıldığı bir adet delik bulunur.^{2,4}

Sakkulus: Vestibulumun iç yan duvarındaki sferikal resseste bulunur. Bunun da iç yan duvarında makula sakkuli adı verilen kısımda denge hücreleri vardır ve buradan n.sakkularis başlar. Sakkulusta bir tane duktus utrikulosakularise ait, bir tane de sakkulusu duktus koklearise bağlayan duktus reuniense ait iki delik vardır.^{2,4}.

Duktus semisirkularis: Kemik semisirkuler kanalların içerisinde bulunurlar. Ancak kemik kanalların 1/5 kalınlığındadır. Diğer 4/5'lik kısmı perilenf ile doludur. Membranöz kanalların ampullaları içerisinde krista ampullaris adı verilen kabarık bölgelerde duyu epiteli mevcuttur. Buralardan n. ampullaris anterior, n. ampullaris posterior ve n. ampullaris lateralis başlar. Her üç n. ampullaris daha sonra n. utrikularis ve n.sakkularis ile birleşerek n. vestibularisi oluşturur.^{2,4}

Duktus endolenfatikus: Duktus utrikulosakkularis adlı borucuktan doğar. Aquaduktus vestibuli adlı kemik kanal içinde ilerler. Fossa subarkuatadaki sakkus endolenfatikus adlı şişlikte dura mater altında sonlanır.^{2,4}

Duktus perilenfatikus: Aquaduktus koklea içerisinde bulunur ve skala timpani ile subaraknoidal boşluğu birleştirir. İçinde perilenf bulunur.^{2,4}

Duktus koklearis: İki ucu kapalı üç yüzlü bir boru şeklinde olan duktus koklearisin tepesinde bulunan kör ucuna çekum kupulare, taban kısmındaki kör ucuna ise çekum vestibulare denir. Çekum vestibulareye yakın bölümünden çıkan duktus reuniens aracılığıyla sakkulusa bağlanır. ^{2,4,5} Duktus koklearis koklear kesitlerde üç duvarlı bir yapı olarak görülür.

a. Reissner membranı (membrana vestibularis): Duktus koklearisin üst duvarını oluşturur. Skala vestibuli ve skala mediyayı (duktus koklearis) birbirinden ayırır.

b. Ligamentum spirale koklea: Duktus koklearisin dış duvarını oluşturur. Lamina bazillarisin tutunduğu yerdeki çıkıntılı kenarına krista bazillaris; hemen yukarısındaki oluğa sulkus spiralis eksternus; bu oluşumu yukarıdan

sınırlayan çıkıntıya prominenta spiralis denir. Dış duvar iç yüzünde stria vaskularis denilen damardan çok zengin bir tabaka mevcuttur.

c. Korti organı (organum spirale): Duktus koklearin içinde ve alt duvarını oluşturan lamina bazalisin iç üst bölümü üzerine oturur. Çekum kupulaya kadar uzanır.^{2,4}

İç kulak damarları: İç kulak arteria labirentika (a. basillaristen direkt olarak veya a. basillarisin dalı olan a. serebellaris anterior inferioradan kaynaklanır.) ve a. stilomastoidea'dan (a. occipitalis veya a. aurikularis posterirun dalı) beslenir. A. labirentika iç kulak yolundan girer vestibuler ve koklear dallarına ayrılır. Vestibuler dalı utrikulus, sakkulus, kanalis semisirkularisi besler. Koklear dalı ise kokleanın geri kalan kısmını besler. İç kulağın venöz dönüşü arterlerle birlikte seyreden yandaş venlerin birleşmesi yolu ile oluşan vena labirentika ile olur. Bu da sinüs petrosus superior ve inferior, sinüs transversus ve v. jugularis internaya dökülür. Lenfatik sistem endolenf ve perilenf olarak kabul edilir. Bunlarda beyin omurilik sıvısına (BOS) dökülürler.^{4,7}

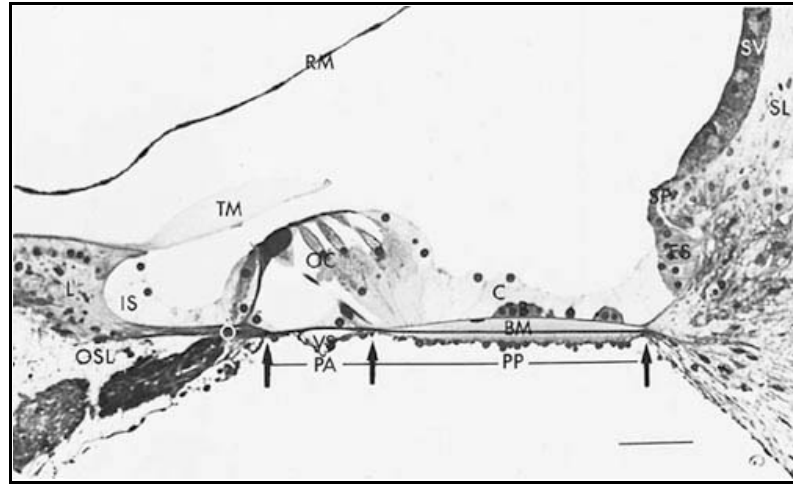
İç kulak sinirleri: Bipolar afferent sinirlerin hücre gövdeleri Rosenthal kanalındaki spiral ganglionu oluşturur. 2 tip nöron vardır. Tip 1 nöronlar myelinlidir, tüm popülasyonun %95'ini oluşturur ve iç saçlı hücrelere dağılırlar. Tip 2 nöronlar myelinsizdir, toplamın %5'ini oluştururlar ve dış saçlı hücrelere dağılırlar. Lifler kendi myelin tabakalarını kaybettikleri yer olan habunela perforata yoluyla kemik spiral laminadan corti organına geçerler. Dış saç hücreleri için olan lifler, Deiter's hücreleri arasındaki üç grup içerisinde olan spiral ve baziller membran boyunca kortinin tüneline geçerler. Terminal dallar spiral liflerden kaynaklanırlar ve çok sayıda dış saç hücrelerini innerve ederler. Bunun tersine her bir iç saç hücresi çok sayıda tip1 lifler ile innerve edilirler. Tüm sinir sonlanmaları kadeh şeklinde ve vezikülsüzdür.

Granülsüz sonları ile birlikte bu afferent liflere ilaveten granüle olmuş birçok sonlanımlar hem dış saç hücreleri ile hem de afferent liflerin terminal sonlanımları ile kontakt yapacak şekilde gözlenmiştir. Bu granüle olmuş sonlar Rasmussen'nin olivokoklear demetindeki beyin kökünden kaynaklanan efferent liflerdir. Hücre gövdeleri süperior olivar kompleks içerisinde yerleşmiştir. Lifler inferior vestibuler sinir ile birlikte ilk olarak beyin kökünde ilerler fakat vestibulokoklear anastamoz

şeklinde kokleaya girerler. İntraganglionik spiral demetlerde lifler, internal spinal demetler ile iç saç hücrelerini innerve eden afferent liflere dağılırlar. Alternatif olarak lifler korti tünelinin ortasından geçerler ve iç saç hücrelerinin gövdelerine dağılırlar. Bu liflerin baskılayıcı olduğu sanılır.⁵

2.3. Histoloji

Koklea: Kokleanın en önemli ve duyuşal reseptör hücrelerinin lokalize olduğu yer olan duktus koklearis 3 bölüme ayrılır.



Resim 4. Kokleanın radial kesitinde Reissner membranı (RM), spiral ligament (SL), stria vaskularis (SV), spiral prominence (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 sulcus hücreleri (IS), spiral limbus (L), habenula perforata (çember), ve osseous spiral lamina (OSL).

Reissner membranı: Skala vestibuli ve skala mediyayı birbirinden ayıran birer sıra hücre arasına yerleşmiş ince bir bazal laminadan yapılmıştır. Endolenfe bakan hücreler küboid yapıda olup apikal mikrovilluslar içerirler. Perilenfe bakan hücreler ise gevşek biçimde birbirlerine bağlı skuamoz yapıya sahiptir.

Lateral duvar: Duktus koklearisin yan ve dış duvarının yapar. En dışta çoğunluğu tip 1 fibroblast benzeri hücrelerden oluşmuş spiral ligament bulunur. Spiral ligamentin

iç tarafında ise çok katlı yassı epitelden stria vaskularis bulunur. Stria vaskularis endolenfteki yüksek potasyum, düşük sodyum iyon potansiyelini sağlayan marjinal hücreler; fagositoz yeteneği olan intermediete hücreler; epitel ve endotelin bazal membranının birleşmesinden oluşan ve molekül geçişine izin vermeyen bazal hücrelerden oluşur. Stria vaskularis ile bazal membran arasında iyon ileten enzimler içeren çok sayıdaki tip 2 fibroblast hücrelerinden oluşmuş spiral prominens bulunur.

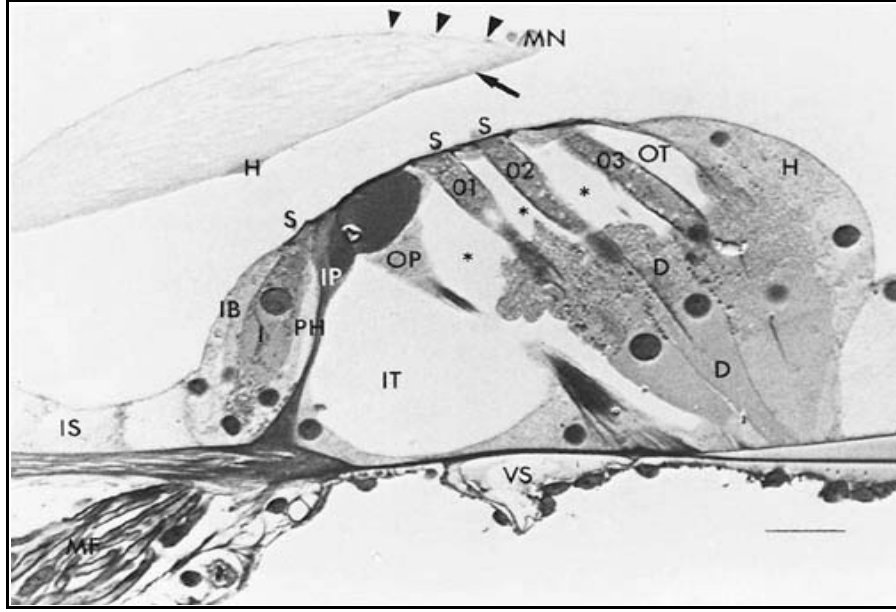
Baziler Membran: Bağ dokusundan oluşan bir membrandır. Membran boyunca genişlik bazal turdan başlayarak apikale doğru artar. Bazal membran hareketlerinin frekansa özel olması, frekans analizi ve ses şiddetinin alınabilmesi, bu sayede olanak içindedir. Bazal membranın dış tarafında endolenfle temas eden kübik küçük mikrovilluslu hücrelerden oluşan ve büyük moleküllerin geçişine izin vermeyen Cladius hücreleri; Cladius hücreleri taban kısmı ile baziller membran arasına yerleşmiş, tek katlı küboid hücrelerden oluşan, fibronektin üreten ve karbonik anhidraz içerdiğinden dolayı iyon ve sıvı trasportunda etkili olan Boettcher hücreleri bulunur.²

Korti organı: Baziler membran ve perilenfteki mekanik titreşimleri sinir liflerini uyaran elektrik akımlarına dönüştürür. Korti organı baziler membran, üzerine dayanmış destek hücreleri, spiral şeklinde dizilmiş çeşitli duyuşal hücreler ve bunların üzerini örten tektorial membrandan oluşur.

1. Destek Hücreler:

Hensen hücreleri: Korti organının yan sınırını oluşturur. Koklea apeksine doğru uzunlukları artar. Çekirdekleri sitoplazmanın üst kısmında bulunur. Birkaç dizi halindedirler. Hensen hücreleri ile dış titreşim tüylü hücreler arasında dış korti tüneli bulunur.²

Deiters hücreleri: Dış tüylü hücrelerin destekleyici hücreleridir. Baziller membrana bağlıdır. Dış titreşim tüylü hücrelerin çevresini sararlar. Sadece tabanda açıktır, buradan da efferent ve afferent sinir lifleri dış titreşim tüylü hücrelere ulaşırlar. Dış titreşim tüylü hücreler ve Deiters hücreleri ve parmaklı çıkıntılarla retiküler membranın oluşmasına katkıda bulunurlar. Dış tüylü hücrelerle Deiters hücrelerinin parmaklı çıkıntıları arasında sıvı dolu boşluğa Nuel boşluğu adı verilir.²



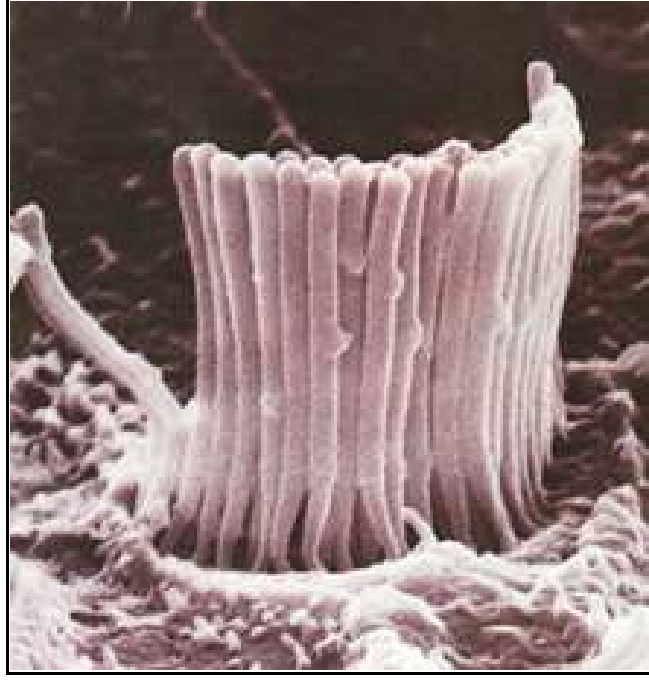
Resim 5. Fotomikrografta Corti organının radyal kesisi ve içerdiği hücreler görülmekte. Hensen hücreleri (H), Corti'nin dış tüneli (OT), Deiters hücreleri (D), Nuel Boşluğu (yıldızlar), üç sıra dış titrek tüylü hücre (O3, O2, O1), dış sütun hücreleri (OP), Corti'nin iç tüneli (IT), iç sütun hücreleri (IP), iç titrek tüylü hücre (I), tüylü hücre stereociliaları (S), iç parmaklı hücreler (PH), ve iç sınır hücreleri (IB). Ayrıca iç sulkus hücreleri (IS), myelinli sinir lifleri (MF), vasa spirale (VS), tektoryal membran ve Hensen şeriti (H), Hardesty membranı (ok), marjinal net (MN), ve cover net (okbaşları).

Sütun hücreleri (pillar hücreler): Dış ve iç olmak üzere iki tip pillar hücre vardır. Retiküler laminanın bazı kısımları ile korti tünelinin oluşmasına katkıda bulunurlar. Destek hücrelerinin tabanları geniş ve çekirdekleri yuvarlaktır. Aktin filamanlar ve mikrotübüllerden oluşurlar. Hücrelerin apikal uzantısı dikdörtgen biçiminde sonlanır ve retiküler laminanın oluşmasına yardım eder. Ayrıca iç korti tünelinin oluşmasında katkıları vardır. Pillar hücrelerin parmaklı çıkıntıları, hem dış titrek tüylerin ve hem de iç titrek tüylü hücrelerin yan sınırlarını yapar.²

İç sınır ve falangeal (parmaksı) hücreler: İç titreşim tüylü hücrelerle, iç sulkus hücrelerini birbirinden ayırır. İç sınır hücreleri korti organının en medial kenarını yaparlar ve membrana tectoria hücreleri ile devam ederler. İç farengal hücreler, dış tarafta dış titreşim tüylü hücreleri birbirinden ayırırken iç tarafta iç titreşim tüylü hücrelerle iç sulkus hücrelerinin arasına yerleşir. Tabanda iç falangeal hücreler, iç titreşim tüylü hücrelerle birlikte myelinsiz sinir liflerini çevrelerler.²

2. Duyusal Hücreler:

Stereosilia: Bunlara sensoriyal hücreler de denir. İç ve dış saçlı hücreler, hücre iletimi için önemli olan apikal stereosilia içerirler. Uzunlukları tabandan tepeye doğru ve içten dışa doğru gittikçe artar. İç saçlı hücre stereosiliası, küp şeklindeki dış saçlı hücre stereosiliasından aşağı yukarı iki kat kalındır. Stereosiliası gerçek silia değildir fakat saçlı hücrelerin kutikuler tabakasından uzanan, uzun ve sert mikrovilluslardır. Stereosilialar yatay ve dikey bağlantılarla birbirlerine bağlanmışlardır. Stereosiliaların rijid yapısı, içerisindeki polarize aktin filamentlerinin aksiyel olarak bulunmasına bağlıdır. Olgun koklear saçlı hücreler, vestibüler saçlı hücrelerin aksine kinosilium içermezler. Dış saçlı hücrelerin stereosiliaları V veya W şeklinde dizilmişlerdir. Saçlı hücrelerin apikal yüzeyleri altı ya da yedi stereosilia tabakası içerir. Elektron mikroskop çalışmalarında gözlemlendiği gibi iç saçlı hücrelerin değil dış saçlı hücrelerin en uzun sırasının stereosilia uçları tectorial membranın yüzeyinin altına bağlanıyormuş gibi görülür.²



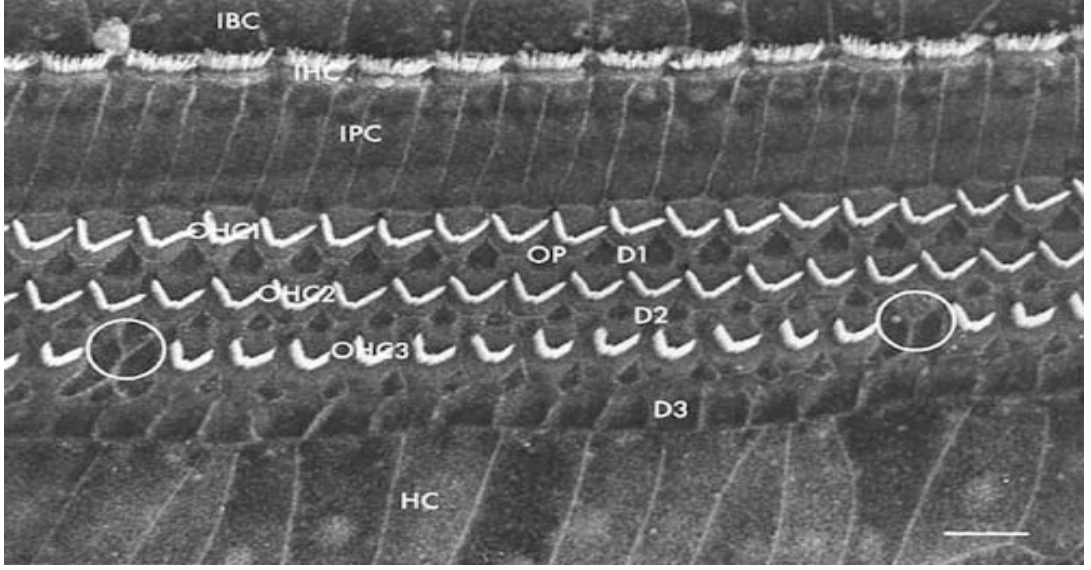
Resim 6.
Stereosilyalar

Dış saçlı hücreler:

Korti organı içinde, apikal ya da bazal uçlardan

deiters hücrelerine ve bunların parmaksı çıkıntılarına bağlanır. İnsanda ortalama 13400 dış saçlı hücre vardır. Dış saçlı hücreler retikuler lamina içinde medialden laterale doğru dizilmişlerdir. Hücre uzunluğl apekse doğru artar.(14 mikrondan 55 mikrona ulaşır.) Saç hücrelerinin apikal yüzündeki parmaksı uzantılara stereosilia denir. En uzun dış saç hücrenin stereosiliyası, tektorial membranın alt yüzüne bağlanır. İç plazma membranı boyunca Hensen cisimcikleri içeren yüzey altı sisternalar vardır. Bu sisternaların dış saç hücrelerinin hareketleriyle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Deiters hücrelerinin uzantıları dış saç hücrelerinin dış ve yan tarafına bağlanır. Dış saç hücrelerinin uç taban sonları, birkaç küçük afferent sinir ucu ve -10 adet geniş vezikül dolu efferent sinir uçları ile işgal edilir.²

İç saçlı hücreler: Vestibüler saçlı hücrelere benzerler. Bu hücreler destek hücrelerinin sıkıca sardığı yassı görünümlü tek tabaka oluştururlar. İç saçlı hücrelerin taban kısmında birçok sinaptik sinir sonlanması görülür.



Resim 7. İç ve Dış Titrek Tüylü Hücreler ve Stereosilyalarının elektronmikroskopik Görünümü; Deiters Hücreleri (D1,D2,D3), Hensen Hücreleri (HC), İç Sıra Hücreler (IBC), İç Titrek Tüylü Hücreler (IHC), İç Parmaksı Hücreler (IPC) ve koklear skar bölgeleri görülmektedir (Çemberler)

3. İç Sulkus:

Dış kenarında spiral limbus, iç kenarında korti organı ve yukarıda tektorial membran ile sınırlı üstü açık spiral bir kanaldır. İç sulkus hücreleri Cladius hücrelerine benzerler. Hücrelerin üst yüzeylerinde mikrovilliler vardır ve hücrearası flamanları ile birbirlerine sıkıca bağlanmışlardır. ²

4. Spiral Limbus:

Kemik spiral laminanın iç kenarında bulunan damarsal konnektif doku tabakasıdır. En iç kenarına Reissner membranı tutunur. Dış kenarını, iç sulkus hücrelerinin yaptığı Huschke dişi diye adlandırılan sivri bir çıkıntı oluşturur. Spiral limbusun endolenfatik yüzü tektorial membranın limbal bölümü diye adlandırılan ince ekstrasellüler matriksle örtülüdür. Spiral limbus; bağ dokusu fibroblast benzeri hücreler, damarsal elementler ve ekstrasellüler filamentler içerir. ²

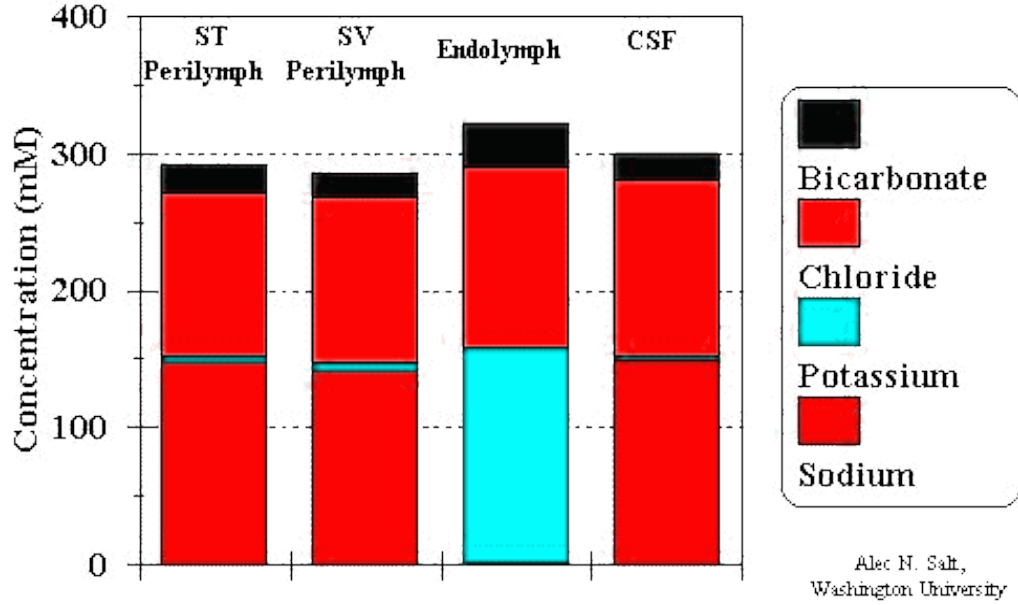
5.Tektorial Membran:

Spiral limbus, iç sulkus ve korti organının üzerini örten hücresiz, ekstrasellüler bir matrikstir. Temelde fibröz materyalden yapılmış ve endolenfle ıslanmış görülür. Altı bölüme ayrılır: limbal tabaka, fibröz matriks, marjinal bant, ağsı örtü, Hensen çubuğu ve Hardesty membranı. Tektorial membran korti organı seviyesinde dış saçlı hücreleri örter.²

6. Kemiksi spiral lamina:

Modiolustan baziler membranın iç kenarına kadar uzanan ince, spiral bir kemik tabakadır. Spiral laminanın içi korti organına giriş çıkış yapabilen sinir liflerinin myelinizasyonlarını kaybedip korti organına girdikleri yerdeki, habenulae perforata denilen kanallarla delinir.²

İç kulak sıvıları: İç kulak sıvıları perilenf, endolenf ve kortilenf olmak üzere üç çeşittir. Perilenf BOS'tan kaynaklanmaktadır. Kimyasal olarak ekstrasellüler sıvıyı andırır, Na⁺ zengin (Na⁺140mEq/L), K⁺ dan fakirdir. (K⁺5,5-6,25mEq/L). Endolenf yapımında stria vaskularis rol alır. K⁺ dan zengin (K⁺140-160mEq/L), Na⁺ dan fakirdir. (Na⁺ 12-16 mEq/L). Kortilenf korti tüneli ve Nuel boşluklarında bulunur. BOS'tan kemiksi spiral laminanın kanalcıkları içinde seyreden akustik sinirin lifleri boyunca gelir. Endolenfin yüksek K⁺ içeriği nöral iletiyi engelleyeceği için korti tünelinin içinden geçen dış saçlı hücrelerin lifleri kimyasal olarak perilenfe benzeyen kortilenf ile sarılmıştır.^{8,9}



Resim 8. İç kulak sıvı ve içerikleri

2.5. Kobay Kulağı Anatomisi

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 ark¹⁰ kobaylarda kokleanın kendi çevresinde 3.25 kez, Şehitoğlu ve ark¹¹. 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.¹² 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 korti organı yerleşmiştir.¹³ Kobay ve insan kulağı morfolojisi bir çok yönden benzerlikler göstermesine rağmen. Bazı farklılıklar mevcuttur.



Resim 9. Kobay Kulağı Kokleası

Bu farklılıklar şunlardır.¹

- Kulak zarı ve timpanik halkanın boyutları temporal kemiğin büyüklüğüne oranla insandakinden daha büyüktür. Kulak zarında pars flaksida yoktur.
- Havalı hücre sistemi daha basit olup dört büyük hücreden oluşur ve insandaki trabekülasyon yoktur.
- Kobaylarda timpanik bulla olarak adlandırılan çok geniş ve muntazam bir orta kulak boşluğu mevcuttur.
- Kemikçikler iki tanedir. Malleoinkudal kompleks ve stapes.
- İnsan embriyosunda bulunan krista stapedis kobayda kalıcı olarak bulunur.
- Östaki tüpü tamamen kıkırdak yapıdadır.
- Koklea timpanik bullanın medial duvarının büyük bir kısmını oluşturur.
- Kobaylarda koklea 3.25 veya 4.25 tur dönüş yapar. İnsanda ise dönüş sayısı 2.5-2.75'dir.^{10,11,13}

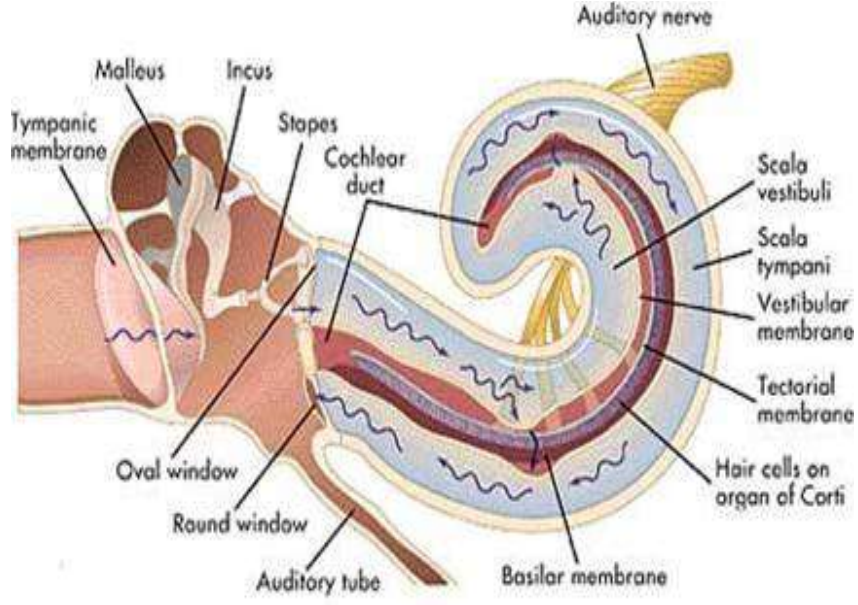
Thorne ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sıçanlarda skala timpaninin hacmini 1.04 μ l ve uzunluğunu 7.24 mm, skala vestibülünün hacmini 1.59 μ l ve uzunluğunu 6.32 mm ve koklear endolenfin hacmini 0.39 ve uzunluğunu 10.42 mm bulmuştur¹⁴

2.6. İşitme Fizyolojisi

Ses Dalgası ve Özellikleri: Ses maddesel bir ortamdan dalgalar halinde ayrılan bir titreşim enerjisidir. Katı, sıvı ve gaz ortamdan geçtiği halde boşluktan geçmez. Katı ortamlarda en hızlı ve gaz ortamlarda en yavaş hızla yayılır. Sıvı ortamlarda yayılma hızı ise ikisinin arasındadır. Sesin saniyedeki titreşim sayısına sesin frekansı, tonu ya da perdesi denir. Sesin frekansı Hertz (Hz) ile ifade edilir. İnsan kulağı 16-20000Hz arasındaki sesleri duyar. Yüksek frekanslı seslere tiz, alçak frekanslı seslere pes sesler denir. İnsan kulağı her titreşimi ses olarak duymaz ve konuşma sesleri en geniş olarak 500-4000Hz arasındadır. Sesin kulak tarafından duyulan yüksekliği fizik şiddetine bağlıdır. Şiddet birimi desibeldir (dB) ve insan kulağı tarafından duyulan en küçük ses şiddeti 20dB olarak tanımlanır.

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

İşitme: 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.¹⁵



Resim 10. Ses İletiminin Dış, Orta ve İç Kulak Boyunca İşitme Sinirine İletilmesi

A. İletim (conduction) Fazı: İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden dış ve orta kuak aracılığıyla korti organına iletilmesi gereklidir. Bu mekanik olay sesin bizzat kendi enerjisiyle sağlanır.

Aurikula ses dalgalarının toplanmasında, dış kulak yolu da bu dalgaların timpanik membrana iletilmesinde rol oynar.¹⁶ Kulak kepçesi, konumu ve biçimi ile çevredeki sesleri toplamaya ve dış kulak yoluna yönlendirmeye yarar. Konka bir megafon gibi ses dalgalarını dış kulak yolunda yoğunlaştırır. Bu şekilde ses dalgalarının şiddetinin 6dB arttığı sanılır. Dış kulak yolunun girişi ve kanalın kendisi akustik rezonatör gibi rol oynar ve kulak zarındaki ses basıncını etkiler.¹⁶ Ses dalgasının atmosferdeki yayılması ile dış kulak yolundaki yayılması karşılaştırıldığında yetişkin bir insanda 1000-8000Hz frekanslarında ses şiddetinin arttığı saptanmıştır.^{1,16} Bu şiddet artışı 3500-4000Hz frekansı çevresinde en yüksek değerine ulaşmaktadır.^{1,16,17} 3500Hz frekansındaki bir ses dalgası dış kulak yolunda yaklaşık 15-20dB kuvvetlenmektedir.^{1,17}

Orta kulak, timpanik membrana ulaşan ses dalgalarının iç kulaktaki sıvı ortama geçmesini sağlar. Bu geçiş iki yolla olmaktadır: Ses titreşimleri ya kulak zarı ve kemikçikler sisteminin titreşimi ile oval perilenfe geçer; ya da ses titreşimleri kulak

zarı ve orta kulaktaki havanın titreşimi ile yuvarlak ve oval pencere yolu ile perilenfe aktarılır. Ses dalgaları orta kulaktan iç kulağa geçerken yani direnci düşük olan gaz ortamdan direnci daha yüksek olan sıvı ortama geçerken (rezistans farkından dolayı) ortalama 30dB civarında bir enerji kaybına uğrar. Orta kulak bu ses dalgalarındaki enerji azalmasını önlemek amacıyla empedans (direnç) adaptasyonu sağlar ve koklear sıvılara geçen akustik enerji amplifiye olur.^{16,18,19,20} Orta kulağın ses yükseltici etkisi üç mekanizma ile olmaktadır.

1. Kulak zarının tahtarevalli etkisi (catenary lever): Kulak zarının titreşim bakımından iki sabit noktası vardır. Kemik anulus ve manubrium mallei. Kulak zarı kemiğe sıkı bir şekilde yapıştığı için anulusta titreşmez. Ancak ince olan orta kısımda titreşir. Böylece ses enerjisi kısmen hareketli manubriuma büyüyerek geçer. Bu şekilde ses enerjisi iki katına çıkar. Buna “catenary lever” denilmektedir.

2. Kemikçik zincirinin yükseltici etkisi (ossiküler lever): Kemikçikler bir kaldıraç gibi hareket eder. Bu kaldıraçta manubrium mallei ve inkusun uzun kolu kaldıracın kollarını, malleus başıda destek noktalarını oluşturur. Ses dalgası ile inkodomalleolar kompleks aracılığıyla stapesin başına 1.3 kat güçlenerek ulaşmış olur.^{15,17}

3. Kulak zarı ve stapes yüzeyleri arasındaki büyüklük farkı (hidrolik lever): Orta kulağın amlifikatör etkisinde en önemli rol hidrolik mekanizmaya aittir. Bu mekanizma kulak zarı ile stapes tabanı arasındaki yüzey alan farkından kaynaklanmaktadır.^{15,16} Kulak zarının titreşen bölümü yüzölçümü ile oval pencere yüzölçümü arasındaki oran 17/1’dir ve kemikçiklerin kuvvetlendirici etkisinde hesaba atıldığında, ses kulak zarından stapes tabanına 22 kez kuvvetlenerek geçer.^{15,18,19,21}

Orta kulak kaslarının da ses iletimine etkisi vardır. M. Stapedius ve M. Tensor timpani kaslarının kontraksiyonu şiddetli sesleri söndürme etkisi ile iç kulak yapılarını koruyucu etkiye sahiptir.^{15,16}

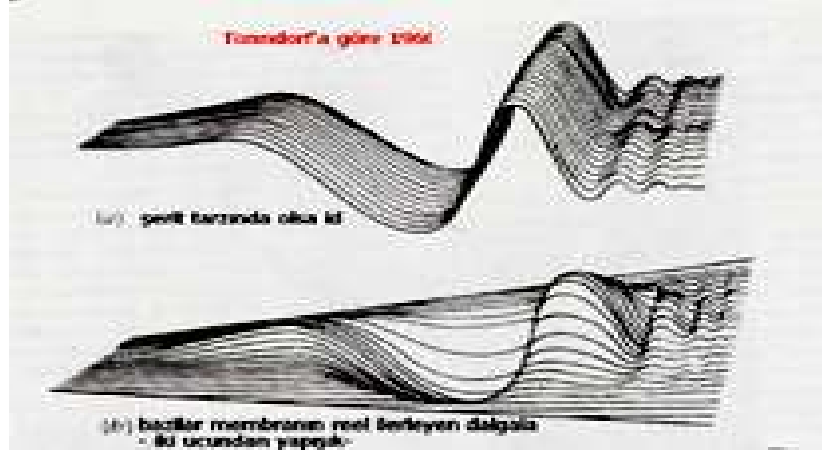
Orta kulak genel olarak bakıldığında sesleri iç kulağa geçiren pasif bir mekanik sistemdir. Orta kulak mekanik bakımdan lineer bir özelliğe sahiptir. Yani sesin şiddeti yükselince, iç kulağa iletilen enerji miktarı da yükselir. Orta kulağın bu

görevine transfer fonksiyonu adı verilir. Alçak frekanslarda kulak zarı değişmese bile yüksek frekanslarda kulak zarı düzensiz bir şekil alır ve şiddet yükselmesi ile paralel olmayan bir enerji iç kulağa iletilir.^{15,16,17}

B. Dönüşüm (transducton): İç kulakta frekansların periferik analizleri yapılır ve korti organında ses enerjisi biyokimyasal olaylarla sinir enerjisi haline dönüşür.¹⁹

Kemikçik zinciri ile ses kokleadaki iç kulak sıvısına oval pencere yolu ile girer. Normal koşullarda, kulak zarı ve kemikçik sistemi ile oval pencereye ulaşan ses enerjisi, hem hızlı hem de yukarıda bahsedilen üç sistemin yükseltici etkisinden dolayı, hava yoluyla yuvarlak pencereye ulaşan ses enerjisinden fazladır. Pencereye ulaşan ayrı ses dalgası arasında iletim hızının farklı olması yüzünden faz farkı ortaya çıkar. Bu olaya dezafaj denir. Bu faz farkı sonucu ses dalgalarının perilenfe geçmesi ile perilenf hareketlenir ve baziler membranda titreşimler meydana gelir. Bu titreşimler bazal turdan başlayarak apikal tura uzanır. 1960 yılında Bekeys kobaylarda ve insan kadvralarında ses uyararı vererek stroboskopik aydınlatma ile ses dalgalarının baziler membranda meydana getirdiği bu değişikliklere gezinen dalga (traveling wave) adını vermiştir.^{15,16} Bazal turda bazal membran daha gergindir ve baziler membran genişliği arttıkça gerginlik giderek azalır. Diğer bir nokta da baziler membran amplitüdlerinin her yerde aynı olmadığıdır. Baziler membran amplitüdü sesin frekansına göre değişiklik gösterir. Genellikle yüksek frekanslı sesler baziler membran amplitüdüleri bazal turda en yüksek seviyededir. Buna karşılık alçak frekanslarda baziler membran amplitüdü apikal turda en yüksek seviyeye ulaşır.^{17,18,21,22,23}

Orta kulaktaki özelliklerin aksine baziler membrandaki titreşim amplitüdüleri non-lineerdir. Yani şiddetin artması ile amplitüd aynı oranda artmaz ve bu özellik yüksek frekanslarda daha belirgindir. Baziler membran hareketi titreşim hareketleri ile büyük ölçüde ilişkilidir. Titreşim amplitüdüleri arttıkça baziler membran amplitüdüleri de artar. Amplitüd artması özellikle dış titreşim hareket amplitüdüne bağlı olarak artış gösterir. Her titreşim amplitüdünün en yüksek olduğu bir frekans vardır.^{15,16,17}



Resim 11. İlerleyen Dalga Modeli

Kokleadaki yaklaşık 3500 iç saçlı hücre (İSH) ve 13000 dış saçlı hücre (DSH) bulunmaktadır. Bu hücreler ses enerjisinin, yani mekanik enerjinin sinir enerjisine dönüşümünde rol oynarlar.^{15,16} En uzun dış saçlı hücre stereosiliyası tektorial membranın alt yüzüne bağlanır, muhtemelen daha kısa silialar ve iç saçlı hücre stereosiliyası tektorial membranın alt yüzüne bağlı değildir. Bazal membrandaki yer değişimi, tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki DSH'lerini bükerek hareketlendirir. Tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki sıvı kayma hareketi İSH'leri hareketlendirir. Böylece, İSH hız, DSH yer değiştirme algılayıcısı olarak görev görür.^{7,18,19,24}

Kokleada dört tane ekstrasellüler elektriksel potansiyel vardır:

Endolenfatik potansiyel (EP): Stria vaskularis tarafından oluşturulur.^{7,25} Anoksiye ve oksidatif metabolizmayı bozan kimyasal ajanlara aşırı duyarlı olduğu için, varlığı stria vaskularisin aktif iyon pompalama sürecine bağlıdır. EP dışındaki diğer potansiyeller akustik uyarıya bağlıdır. EP transdüksiyon için mutlaka gereklidir. Meydana gelişinde Na^+K^+ ATPaz'ın rolü vardır. ATPaz bazı koklea hücrelerinde ve stria vaskularisin kenar hücrelerinde vardır.¹⁵ Endolenfin yapım bozukluğu mekanik presbiakuzi denen tabloyu yapar.

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 uyarımları ile direkt ilişkidir. Dış titreşim tüylü hücrelerin stereosilyalarının hareketi ile dış titreşim tüylü hücrelerin direnci değişir. Stereosilyaların modiolustan uzaklaşmaları ile direnç

düşer; modiolusa yaklaşımları halinde ise artar. Bu hareket K⁺ iyon hareketlerini ters yönde etkiler. EP' de bu hareketlerden etkilenir. Dış titrete tüylü hücrelerin tahribinde KM kaybolur. KM dalga şekli büyük ölçüde baziller membran hareketinin aynısıdır.

Sumasyon Potansiyeli (SM); SM büyük ölçüde titrete tüylü hücrelerin içindeki elektriki potansiyelin yönlendirdiği bir akımdır. Daha çok dış titrete 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 siniri liflerinden ölçülür. Yuvarlak pencere yanına, kafatasına, dış kulak yoluna yada sinirin kendisine konan elektrodlar ile ölçülür. Son zamanlarda SP/TSAP amplitüdlerinin karşılaştırılması ile Meniere Hastalığı tanısının desteklenmesi hedeflenmiştir.

Endolenf içinde +80 mv'luk bir EP vardır. Buna karşılık titrete tüylü hücrelerin içinde ise negatif elektriki yük bulunur. Bu yük iç titrete tüylü hücrelerde -45 mv, dış titrete tüylü hücrelerde ise -70 mv'dur. Bu fark nedeni ile hücre içine doğru K⁺ iyonları akımı ortaya çıkar ve kimyasal birtakım transmitterler aracılığıyla K⁺ akımı bir elektriki polarizasyon ortaya çıkarır. Sonuçta baziller membran hareketleri elektriki akıma dönüşmüş olur ve kendileri ile ilişkili olan sinir liflerine bu elektriki potansiyel aktarılır. Bu yolla mekanik enerji stapes tabanından perilenfe aktarıldıktan sonra titrete tüylü hücrelerde elektriki akıma dönüştürülür. Sinir lifleri ile hücreler arasında spesifik bir nörotransmitter olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Sinir lifleri ilgili oldukları titrete tüylü hücrelerin özelliklerini aynen yansıtırlar. Karakteristik frekans ne non-lineer özellikler aynen sinir liflerinde de görülür. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre korti organında kodlanmış olur.^{15,17,27}

C. Sinir şifresi (neural coding): İç ve dış saçlı hücrelerde meydana gelen elektriksiel akım, kendi ile ilgili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre korti organında kodlanmış olur.^{15,19}

İnsanlarda işitme siniri 30000 liften yapılmıştır. Bu liflerin %90-95'i myelinli, bipolar ve İSH'de sonlanan tip1 nöron şeklindedir. Buna karşılık %5-10'u myelinsiz,

unipolar ve DSH'de sonlanan tip2 nöron şeklindedir. Tıpkı saçlı hücrelerde olduğu gibi her sinir lifinin duyarlı olduğu bir frekans vardır.^{7,16}

D. Algı (cognition)-Birleştirme (association) fazı: Tek tek gelen bu sinir iletimleri, işleme merkezinde birleştirilir ve çözülür. Böylece sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale gelir.²¹

Spiral gangliondaki sinir hücrelerinin aksonları n. koklearis adını alarak ponstaki koklear nukleuslara ulaşırlar. Koklear nukleuslar, ventral ve dorsal olmak üzere iki gruptur. Düşük frekanslı seslerle oluşan uyarı ventral nukleusta, yüksek frekanslı seslerle oluşan dorsal nukleusta sonlanır. Bu liflerin çoğu beyin sapının karşı tarafına geçerek superior olivar komplekse katılırlar. Lifler buradan lateral lemniskus ve inferior kollikulusa giderler. İnférieur kollikulustan çıkan lifler medial genikulat nukleus aracılığıyla temporal lobdaki Silvyan fissürüne yerleşmiş işitme merkezine gelirler.^{16,19}

2.7. Sensorinöral İşitme Kayıpları

Kişinin daha önceki işitmesine göre kendisi, çevresindekiler ya da bir hekim tarafından farkına varılan nicelik yönünden işitme değişikliklerine sağırılık denilmektedir. Bu değişim sesin hiç işitilmemesinden duyunun en hafif derecede azalmasına kadar geniş bir alanı kapsar. Doğuştan itibaren olduğu gibi sonradan da ortaya çıkabilir. Ani, yavaş seyirli, tek veya çift taraflı olabilir.

Klinik ve odyolojik muayenelerle işitme kaybı tespit edilince bunun işitme yolunun hangi bölümünde olduğunu anlamak gerekir. İletim tipi işitme kaybında patoloji dış kulak yolu, orta kulak veya östaki tüpündedir. Sensorinöral tip işitme kayıplarında patoloji stapes tabanının gerisinde bir bölgededir.(iç kulak veya işitme sinirinde). Bu cins işitme kayıplarına perseptif veya sinirsel tip sağırılık denir. Santral işitme kayıplarında etken patoloji işitme korteksi ile medulla oblongatadaki işitme çekirdekleri arasında yerdedir. Fonksiyonel işitme kayıplarında hiçbir organik bozukluk olmadığı halde ortaya çıkan olaylar için kullanılır. Burada olaya psikojenik veya emosyonel olaylar işe karışmıştır. Bazen işitme kaybına birden çok olay neden olabilir. Bunlara mikst tip işitme kaybı denir. Pratik olarak bu deyim hem iletim hem de sensorinöral tip işitme kaybı varsa kullanılır.

Sensorinöral tip işitme kaybında çeşitli karakteristik bulgular vardır. Kayıp sürekli, tinnitus genelde yüksek frekanslardadır. Hava yolu ile iletim azalmış olarak tespit edilir ve kemik yolu ile iletimde azaldığı için hava kemik aralığı yoktur. Konuşma diskriminasyon seviyesi düşüktür. Hasta sakin yerlerde daha iyi duyar. Birçok hastada normal tone decay mevcuttur.(adaptasyon fenomeni işe karışmıştır.) Otoskopik bulgular genelde normaldir.

Sensorinöral tip işitme kayıplarını lokalizasyonlarına göre şu şekilde gruplandırabiliriz.

Koklear Lezyonlar

1. Konjenital malformasyonlar: Mondini aplazisi, Michel aplazisi, scheibe aplazisi vb.
2. Herediter hastalıklar: Çocukluk çağında başlayanlar (Usher sendromu, Waardenburg sendromu, Osteopetrosiz vb.); Erişkin dönemde başlayanlar (Familyal progresif işitme kaybı, Alport sendromu, Refsum hastalığı, Paget hastalığı, Von Recklinghausen hastalığı, Osteogenesis Imperfekta vb.)
3. Enfeksiyöz Labirentit: Primer enfeksiyonlar (labirentitler), komşu doku enfeksiyonları (otitis media), viral enfeksiyonlar (kabakulak, herpes zoster), bakteriyel enfeksiyonlar (menenjit, sfiliz)
4. Meniere Hastalığı
5. Presbiakuzi
6. Ototoksisite
7. Ani işitme kaybı
8. Travmalar: Temporal kemik travmaları (direkt travma, indirekt travma), gürültüye bağlı işitme kayıpları (kronik akustik travma, ani akustik travma), perilemf fistülü, iatrojenik nedenler
9. Tümörler: Glomus tümörleri, faysal sinir schwannomu, yassı hücreli karsinom

10. Endokrin ve metabolik hastalıklar: DM, hipotroidizm, hiperlipoproteinemi, kronik böbrek yetmezliği vb.)
11. Otoimmün işitme kaybı
12. Sistemik immün hastalıklar ve vaskülitler
13. Vasküler hastalıklar
14. Koklear otosklerozis

Retrokoklear Lezyonlar Ve Santral Lezyonlar

1. Enfeksiyonlar
2. Prematürite, doğum travması, anoksi
3. Eritroblastosiz fetalis
4. Nörolojik hastalıklar: Multiple Sklerozis, myastenia Gravis, kortikal işitme kaybı
5. Tümöral patolojiler: Ekstamedullar intrakranial tümörler (akustik nörinom, epidermoid tümörler, araknoid kistler); İntramedullar tümörler (glioma, 4. ventrikül ependimomu); diğerleri (lösemi, polisitemi, metastazlar)

Akustik Travma

Akut akustik travmanın patogeneğinde mekanik travma ve biokimyasal hasar olduğu kabul edilmektedir. Histolojik olarak gürültüye maruz kalmış koklea'da iki major permanent morfolojik değişiklik saptanmıştır. Bunlar hücre kaybı ve stereocilia yaralanmasıdır.²⁸ Bu nedenle yüksek sese maruz kalma sonucu gelişen akustik travma sonucunda ortaya çıkan sensörinöral işitme kaybının iç kulakta tüylü hücre hasarı ve hipoksi sonucu geliştiği ileri sürülmektedir.^{29,30} Hipoksi gelişiminden sonra aşırı aktiviteye bağlı olarak hasarlı hücrelerden açığa çıkan ve bozulmuş kan dolaşımı nedeniyle uzaklaştırılmayıp ortamda biriken reaktif oksijen metabolitlerinin hücre hasarını arttırdığı ve şiddetli gürültü sonrasında hücre hasarının progresyonuna neden olduğu ifade edilmektedir.^{31,32} Mediatorlerin etkileri sonucunda postravmatik koklear iskemi artmakta ve hipoksi progressif bir özellik kazanmaktadır.

Kokleanın yapısı gereği; yüksek frekanslar bazal kısmında alçak frekanslar apikal kısımda yer alır. Akustik travmaya yol açan yüksek şiddetli ses ilk önce ve ağırlıklı olarak yüksek frekanslarda zarar verdiğinde yüksek frekans işitme kaybı meydana gelir.

Pek çok insan bir süre yüksek şiddete maruz kaldığında geçici olarak bir işitme kaybı hissedilebilir ancak bir süre sonra normal sınırlara döner. Eğer şiddetli sese maruziyet süresi uzarsa bu geçici işitme kaybı kalıcı hale döner.

Hastada akustik travmanın derecesine göre işitme azlığı, söylenenleri anlamama, tinnitus şikayetleri olabilir.

120dB ve üstündeki şiddetli sesler kalıcı olarak ve hemen zarar verir. 120dB altındaki şiddetteki seslerin zarar derecesi ise sese maruz kalma süresine göre değişir.

Akustik travma tedavisinde amaç öncelikle koklea'da bozulan mikrosirkülasyonun ve doku oksijenasyonunun düzeltilmesine yönelik olmaktadır. Bu şekilde, gelişen hipoksinin ortadan kaldırılması, ortaya çıkan metabolitlerin uzaklaştırılması ve zarar gören hücrelerin onarımı için gerekli desteğin oluşturulması amaçlanmaktadır. Bu nedenle tedavide H1-reseptör antagonistleri, kortikosteroidler, vazodilatör ajanlar, antikoagülanlar, volüm genişleticiler, hiperbarik oksijen tedavisi kullanılır.^{33,34}

2.8. İşitme Kayıplarının Tanısında Pür-Tone Odyometri ve Otoakustik Emisyonlar

Odyometri: Sonar stimuluslar vererek işitme organının bu stimuluslar karşısındaki durumunu saptar ve işitme kayıplarını bir grafik halinde göz önüne getirir. Odyometri ile sadece işitme bozukluğunun derecesini değil, yerini de belirleyebiliriz. Yani odyoloji hem kalitatif hem de kantitatif bilgiler veren bir yöntemdir.

Odyometri cihazı elektrikli olarak tonal sesler meydana getiren bir araçtır. Meydana gelen ses bir amplifikatöre verilerek yükseltilir ve buradan kalibrasyon kısmına gelir. Ses burada istenen yüksekliğe ayarlanarak işitmesi ölçülecek kişiye aktarılır.

Odyometrinin klinik uygulamadaki ilk amacı, işitme eşiğinin belirlenmesidir. Böylece hastanın maksimal işitme sınırı ölçülmüş olur. Odyometri ayrıca eşik

değerinin üstünde işitme alanı içerisindeki işitme bozukluklarının araştırılması için de kullanılmalıdır.

Normal işitmesi olan kişilerde saf ses odyometride hava ve kemik yolu iletimi üst üste çakışmış durumdadır. Hava yolu iletiminin eşiği yükselmiş ve kemik iletimi normal veya normale yakınsa iletim tipi işitme kaybı söz konusudur. Kemik ve hava her ikisi de yükseldiği zaman işitme kaybı sensorinöral tiptedir. Eğer hava ve kemik yolu iletim eşiklerinin her ikisi de yükselmiş ancak hava iletimindeki kayıp kemik yolundan fazla ise mikst tip işitme kaybı söz konusudur. İletim tipindeki kayıp dış ve orta kulak lezyonuna bağlı olabilir. Sesin kokleaya iletiminde bozukluk vardır. Sensorinöral bir kayıp koklea veya 8. kranial sinirin iletimi boyunca olan bir işitme kaybıdır. Bunların her ikisini kapsayan kayıp mikst tip işitme kaybıdır.

Otoakustik emisyon: Koklear fonksiyonun anlaşılmasına yardım eden son buluşlardan bir tanesi kokleanın sadece ses algılamadığı, aynı zamanda da akustik enerji ürettiğinin ortaya konmasıdır. Bu olgu ilk kez 1948 yılında Gold tarafından ortaya sürülmüşse de otoakustik emisyon (OAE) keşfi 1977 yılında David Kemp tarafından yapılmıştır.³⁵ Kemp insanların algılamasının eşiğine ulaşmak için gereken enerji seviyelerine, işitsel sistemin nasıl cevap verebildiğini anlamamız için gerekli olan sahayı kurmuştur.³⁶

OAE'ların keşfi ilk başlarda oldukça fazla şüphe uyandırmış ve orta kulakla ilgili artefaktlar olduğu düşünülmüştür. Günümüzde koklear orjinli olduğu belgelenmiş ve kabul görmüştür.^{37,38} Koklear orjinli olduğunu gösteren bulgular şunlardır:

1. Akustik travma: Klinik çalışmalarda, aşırı akustik stimülasyonun OAE'ların amplitüdünde düşme ve kayba neden olduğu gösterilmiştir.^{19,39}
2. Supresyon: OAE amplitüdlерinin, ek tonların stimülasyonu ile azaldığı saptanmıştır. Supresyon miktarı ise supresör tonun şiddet ve frekansına bağlıdır.^{19,39}
3. Ototoksik ilaç kullanımı: Kokleaya toksik maddelerin kullanımı ile OAE'lar kaybolmakta ya da amplitüdleri düşmektedir.⁴⁰ İnsanlar üzerindeki çalışmalar aspirin ve sisplatin ile yapılmıştır.¹⁹ Aspirin kullanımı ile SOAE'larda kaybolma ya da amplitüd azalması gösterilmiştir.⁴¹

4. Hipoksi: Yapılan hayvan çalışmalarında hipoksi sonrası her tür OAE’da azalma ve kaybolma izlenmiştir. OAE’ların bu tür metabolik değişikliklerden etkilenmesi orta kulaktan üretilmelerinin mümkün olmadığını göstermektedir.⁴²
5. İşitme Kaybı: 25-30dB işitme kaybı olan vakalarda emisyonların elde edilememesi, frekansiyel seçicilik olması (aynı kulakta işitme kaybının olduğu frekanslarda emisyonların saptamayıp, normal frekanslarda saptanması) OAE’ların koklear orjinli olduğunu düşündürdüğü diğer kanıtlardır.⁴³
6. Nöral ya da kulak orjinli olmadığına dair kanıtlar: OAE’lar artan stimulus oranları ile adaptasyon göstermemektedir. Hayvan çalışmalarında verilen tubokürarin SOAE’ları etkilememiştir. Yine kas gevşeticilerinin kullanıldığı genek anestezi almış insanlarda da SOAE’lar etkilenmemiştir.⁴² Ayrıca uzun latans, frekans dağılımı, orta şiddetteki sınırlarda saturasyon gibi OAE karakteristikleri orta kulak mekaniği ile açıklanamaz.¹⁹

Stimülasyon sonrası orta kulakta 5-6msn süren bir osilasyon olduğu ve bunun da hızla azaldığı bilinmektedir. Bu osilasyon süreleri karakteristik olarak 20-40msn olan ve hatta birkaç yüz msn sürebilen nonlinear uyarılmış emisyonlardan sorumlu olamaz.^{19,44}

7. Koklear dalga iletisine uygunluk: Stimulus ardından OAE’un yüksek frekans bileşenleri kısa gecikme süresi ile oluşurken, alçak frekans bileşenleri daha geç oluşur. Bu da koklear ilerleyen dalga teorisi ile uyumludur.^{19,42}
8. Nonlinear özellik: OAE amplitüd gelişimi, düşük stimulus amplitüdü için başlangıçta lineer artış gösterir. Stimulus amplitüdü arttıkça, OAE gelişimi de nonlinear olur. Bu durum OAE’ların koklear orjinli olduğunu destekler.^{42,45}

OAE’lar; dış kulak yolundan kaydedilmeden önce kokleadan kemikçik zincir ve kulak zarı tarafından iletilen vibratuar enerjidir. Dış kulak yolu basıncının değiştirilmesi orta kulakta katılığı arttıracığı için emisyonların iletimini hem antegrad, hem de retrograd olarak engelleyecektir. Bu etki özellikle 1kHz’in üzerindeki frekanslarda belirgindir.⁴⁶

OAE’ların koklear dolaşan dalgaların güçlü yan ürünü olması sebebiyle, periferik işitme sisteminin büyük bir kısmının normal fonksiyonunu doğrulamakta bize yardım

eder. OAE'lar kulak zarı hareketi ile birlikte tüm orta kulak kemikçik zincirinin normal hareketini, oval pencere ve stapes hareketini gerektirir; fakat OAE'lar orta kulak fonksiyonunun bir ölçümü değildir. OAE'lar koklea içindeki aktivite seviyesinin bir ölçümüdür. OAE'ların varlığı normal şekilde çalışabilen iç kulağın genel anatomik ve fizyolojik yapısını doğrular. Bu, baziler membran, korti organı, stria vaskularis hareketine bağlı endolenfin ve dış saç hücre sisteminin sağlığını gerektirir. OAE'lar bu sistemler kötüleştğinde baskılanır. Bununla birlikte OAE kullanılarak koklear disfonksiyon veya patolojilerin tipleri arasındaki farklılaşma belirlenemez. OAE'ların varlığı, dış saç hücreleri ve daha fazlasını da içeren koklear sistemin ve tüm orta kulağın fonksiyonel bütünlüğü için bir kanıt olarak görülmelidir.^{19,47,48}

DSH, kokleanın frekans seçiciliğinde aktif rol oynarlar ve kokleadaki ilerleren dalga hareketine katkıda bulunarak amplifikatör görevi yaparlar. Amplifikasyonun miktarı lineer değildir ve gelen sinyalin düzeyine bağlıdır. DSH kontraktıl fonksiyonları, aktin ve myozin filamentleri içerir. Aktin ve myozin tarafından sağlanan hücre motilitesi korti organının aktif mekanik yanıtını oluşturur. DSH'lerin aktif mekanik hareketlerinin kaybı, eşik sensitivitesi ve frekans seçiciliğindeki düşme ile sonuçlanır. DSH'ler tahrip edilirse; koklea, spesifik bölgelerinde frekans özelliğini kaybeder ayrıca eşikte 40dB kadar bir artış olur. 30dB'i geçmeyen koklear işitme kayıplarında OAE'lar elde edilebilmektedir.^{19,49}

OAE'lar koklear tepki hakkında yüksek derecede frekansa spesifik bilgi sağlarlar. Laboratuvar çalışmaları, OAE tepkisinin, kokleanın frekansa spesifik bölgesinde meydana geldiğini göstermiştir. OAE'lar kullanılarak koklear fonksiyonun iyi ve kötü bölgelerinin ayrıntılarını planlayabiliriz. Bir frekanstaki OAE cevabı, diğer frekanslarda normal koklear fonksiyonun ispatı olarak alınmamalıdır.⁴⁹ Normal odyometrik eşik frekans bölgeleri ve OAE'nun frekans bölgeleri arasında genel bir bağlantıya izin veren OAE'nun yararlı bir yer özelliği olduğu gösterilmiş, fakat bu durum OAE seviyeleri ve duyma eşik arasında yoktur. OAE'ları kullanarak odyogramları yeniden düzenleyememize rağmen, koklear durumdaki oldukça küçük değişiklikleri tespit edebiliriz.⁵⁰

Otoakustik Emisyon Sınıflaması:

A. Spontan otoakustik emisyonlar (SOAE): Eksternal stimulus olmaksızın koklear kaynaklı seslerin kaydedilmesidir. Bu sesler düşük şiddette dar-band sinyalleridir. SOAE odyometrisi normal olan popülasyonun %40'ında vardır. Aynı şekilde bebek, çocuk ve genç erişkinde de aynı oranda bulunur. Ototoksik ilaçlardan ve gürültüden etkilenir. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı ve amplitüdü düşer. Normal toplumda belili bir oranda saptanabildiği için koklear fonksiyonun göstergesi olamamaktadır. Ancak SOAE'un varlığı emisyonun görüldüğü frekans bölgesinde işitmenin normal sınırlarda olduğunu destekler. SOAE, dış kulak yoluna konan bir mikrofon ile elde edilen kanaldaki ses ortalamasıdır^{37,39,47}.

Aynı kulakta birden fazla frekansta, kişinin bir veya her iki kulağında saptanabilir. Her iki kulakta saptanırsa aynı frekansta olması şart değildir. Saptanan SOAE'ların çoğunun şiddeti 10dB ses basınç seviyesinden (SPL) düşüktür. Nedeni bilinmemekle birlikte SOAE'lar sağ kulakta daha sık saptanmaktadır. Ayrıca kadınlarda görülme sıklığı erkeklerin iki katı kadardır.⁴⁷

SOAE'lar ve tinnitus: SOAE'lar ilk saptandığında tinnitus ile arasındaki ilişki olduğu düşünüldü. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda bu ilişki kanıtlanamamıştır.^{37,47}

Penner 1990 yılında tinnituslu vakaların ancak %4'ünde SOAE ile ilişki bulmuştur. SOAE'lar genelde 4000Hz altında saptanırken, tinnitus frekansının 4000Hz üzerinde olduğu gösterilmiştir. SOAE'lar ve tinnitus arasında korelasyon olmadığını gösteren en iyi çalışmalar, supresyon ve maskeleyme çalışmalarıdır. SOAE'lar emisyon frekansına yakın düşük şiddetteki seslerin verilmesi ile geçici olarak suprese edilebilirler. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki SOAE'nun supreyonu ile tinnitus hissi azalmaktadır. Ayrıca tinnitusun maskelenmesi ile SOAE'lar kaybolmamaktadırlar.

B. Evoked (uyarılmış) otoakustik emisyon (EOAE): Emisyonun oluşabilmesi için değişik şekillerde akustik stimulus verilmektedir. Günümüzde üç tip olduğu kabul edilmektedir.^{36,39}

1. **Transient evoked (geçici uyarılmış) otoakustik emisyon (EOAE):** İlk olarak 1978 yılında Kemp tarafından ortaya konmuştur ve uyarılmış akustik emisyonlar olarak adlandırılmıştır. Kemp sonraki çalışmalarında uyarılmış koklear mekanik

yanıtlar (1979), ekolar (1980-1982) deyimlerini kullanmıştır. Bu emisyonları Wit (1981) Kemp'in ekoları, Zwieler (1983) ise gecikmiş uyarılmış otoakustik emisyonlar olarak adlandırmışlardır. Günümüzde yaygın olarak, diğer uyarılmış OAE'lardan ayırt etmek için uyarının tipine dayanarak TEOAE deyimini kullanılmaktadır.²⁰

TEOAE, akustik stimulusa cevaben kokleanın dış saçlı hücrelerinin elektromotilite aktivitesinin göstergesidir.^{36,51} TEOAE'lar klik şeklindeki kısa akustik stimulus ile belirli bir latans süresi sonrası ortaya çıkmaktadır. Bu stimuluslar zayıftır (30dB altında) ve stimulus şiddetindeki artışla non-lineer olarak gelişirler.⁵¹

TEOAE'ları saptamak için kullanılan prosedür beyin sapı cevaplı odyometriye (ABR) benzer. ABR'deki ölçülen sinyal elektriksel iken, TEOAE'daki akustiktir. Yapılan çalışmalarda, TEOAE sonuçları ile ABR eşikleri arasında korelasyon saptanmıştır.⁵²

TEOAE'lar normal işten vakaların %98-100'ünde vardır. TEOAE, işitme kaybı 25-30dB'i geçerse saptanamaz. Ayrıca işitmesi normal yenidoğan ve çocuklarda da pozitifdir. Spesifik olarak infant TEOAE'larında amplitüdüler daha büyüktür. İnfantlarda elde edilen emisyonlar erişkinlerdekinden ortalama 10dB daha şiddetlidir.^{20,51}

Hafif ya da daha fazla işitme kaybı olanlardan normal işitme hassasiyeti olanları (30dB daha iyi) ayırmak bakımından, 1000Hz'de TEOAE'lar daha hassastır. 2000 ve 3000Hz için TEOAE ve DPOAE eşit hassasiyettedir. 4000-6000Hz'de ise DEOAE'lar daha hassastır. Testler 35dB ya da daha zayıf işitme kayıpları olan hastalarda daha iyidir.^{36,50}

TEOAE bilgilerinden pure ton eşikleri değerlendirmek uygun değildir. TEOAE'lar normal, normale yakın orta kulak ve koklear fonksiyonun ispatını gösterir, fakat işitme eşiklerini yansıtmaz.⁵⁰

TEOAE'lar geniş band klik stimuluslarla yapıldığında, 500 ile 5000Hz arasında yayılan spektral enerji ortaya çıkar. Ancak sıklıkla 5000Hz'de yanıt alınamamaktadır. Bu da 5000Hz'de stimulusun yeterince güçlü olmamasına bağlıdır.^{20,51}

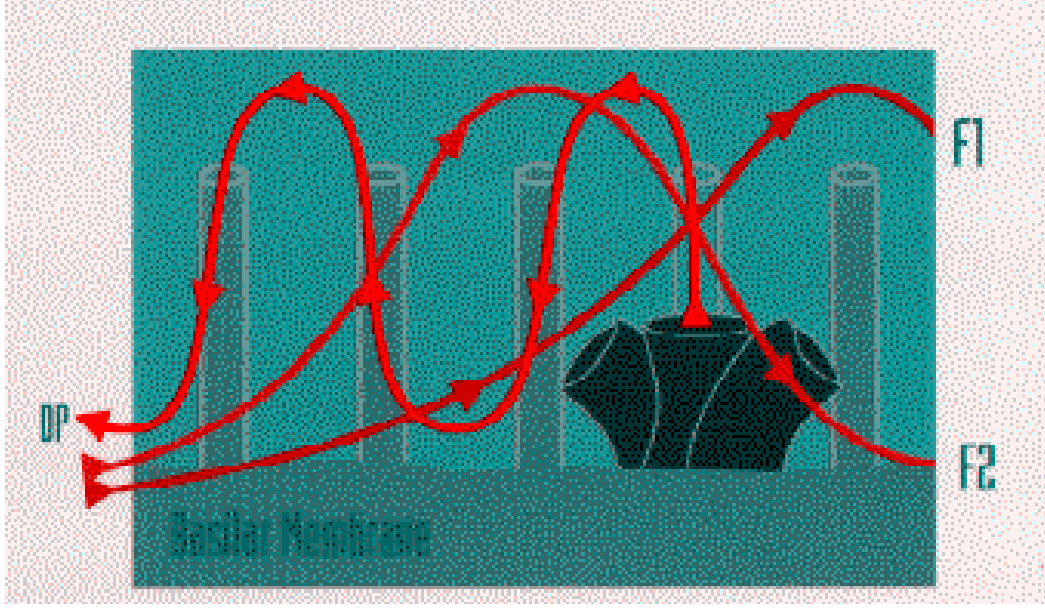
TEOAE'da latens direk olarak stimulus frekansı ile ilgilidir. Yüksek frekanslarda sesin katettiği yol kısa olduğu için latensler düşük frekanslara göre daha kısadır. TEOAE latensleri 5000Hz'de 4msn, 500Hz'de 20msn civarındadır.²⁰

2. **Stimulus frekansı oto akustik emisyon (SFOAE):** Kokleada, düşük seviyedeki ve sabit ton akustik stimülasyon ile uyaran frekansında elde edilen akustik enerjileri tanımlar. Cevaplar stimulus şiddeti ile non-lineer olarak artmaktadır. Bu ismi Kemp ve Chum 1980 yılında ortaya koymuşlardır. Scloth ve Zwicker ise bu emisyonu 1982 ve 1984 yıllarında senkronize uyarılmış OAE olarak adlandırdılar. Ancak DPOAE'de senkronize uyarıldığında SFOAE terimi daha uygundur. SFOAE, TEOAE ile ortak koklear orijin taşıdığından ve teknik zorluklardan dolayı klinik kullanımı kısıtlıdır. TEOAE kullanımı daha sıktır.²⁰

3. **Distorsiyon prodakts (bozuk ürünler) otoakustik emisyon (DPOAE):** Distorsiyon ürünlerinin varlığı aslında Helmholtz ve Bekeys gibi eski araştırmacılar tarafından da bilinmekteydi. Ancak onlar bu emisyonların orta kulak kaynaklı olduğunu düşünmekteydiler. Goldstein 1967 yılında bu emisyonların non-lineer özelliklerinden dolayı koklear kaynaklı olduğunu ortaya çıkarmıştır.²⁰ DPOAE'lar iki ayrı frekanstaki pure ton seslerin simültane olarak verilmesi ile ortaya çıkarlar.^{20,53}

Sağlıklı koklea, bitonal stimüluslar ile intermodülasyon ürünleri denen ek frekansların ortaya çıkması ile sonuçlanan pek çok farklı distorsiyon ürünlerine yol açar. Bu emisyonlar pek çok frekansta ortaya çıkmakla beraber en belirgin emisyon $2f_1-f_2$ frekansı, DPOAE'ların bazal membranda oluşma yerinden kaynaklanmaktadır.

^{20,53,54,55}



Resim 12. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonların Oluşumunun Şematik Gösterimi

Oluşan DPOAE'nun amplitüdü, stimülasyonda kullanılan tonların şiddetleri ile yakın ilişki gösterir. DPOAE'nun teknik prosedürleri TPOAE'den çok daha kompleksdir.⁵⁶ Kulak yoluna iki ayrı frekansta ses vermek için iki minyatür speaker ve bir minyatür mikروفon konması gerekir.⁵³ uyarıların frekans ve şiddet oranları ölçümlerin sonuçlarını etkilemektedir. Tüm bu zorluklara rağmen DPOAE'lar periferik işitme sistemi ile ilgili çok ayrıntılı bilgiler verebilir. Pek çok çalışmada, 1kHz üzerindeki frekanslarda; pure ton odyogramla, DPOAE arasında frekansa spesifik bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Stimulator tonların f_2 şiddetleri düşürülerek DPOAE amplitüdündeki değişiklikler kaydedilir. Bu durum bize cevapların non-lineer olduğunu yani kokleadan kaynaklandığını, enstrumantasyon artefaktı olmadığını kanıtlar.^{20,53}

DPOAE ile kulağı test etmek için kısa bir geçici ses verilirse, verilen uyarıdan kokleanın kendi sesini ayırt etmek için koklea içindeki tepki her bir geçici ses arasındaki sessiz periyotta ölçülür. Farklı frekanslarda iki sürekli ses ile DPOAE'nun bir parçasını ele geçirmek kolaydır. İç kulağın bu yan ürünü ya da DPOAE potansiyel olarak TEOAE ile aynı klinik değere sahiptir. 60dB SPL seviyesinde ve daha üzerinde DPOAE testinin yüksek özelliği ve düşük hassasiyeti, TEOAE testinin düşük özelliği ve yüksek hassasiyetini tamamlar. 1kHz altındaki frekanslarda kokleanın cevaplarını kaydetmede TEOAE daha başarılıdır. DPOAE sinyal çıkarma

özelliği 4-5kHz üzerindeki frekanslarda, TEOAE'dan daha üstündür ve konuşma frekansı üzerinde işitme kaybı için belirleme yaparken önemlidir.⁵⁰

DPOAE'ların yüksek hassasiyeti ve iyi frekans özelliği normal duyma fonksiyonu olanları, DSH'nin ciddi lezyonu olan olgulardan ayırmaya imkan verir. DSH lezyonu ciddi olduğunda, özellikle düşük frekanslar için DPOAE, 50 dB üzerinde duyma seviyesi değişimi onları ayırmaya izin verir.⁵⁴

Bununla birlikte, DPOAE'lar pure ton işitme eşiklerini değerlendirmek için uygun değerdirler. DPOAE'lar normal ve normale yakın orta kulak ve koklear fonksiyonun ispatını gösterir, fakat işitme eşiklerini yansıtmaz.³⁶

Kemirgenlerde iki tonla uyaran verilmesi sırasında yüksek seviyeli distorsiyon oluşur.^{57,58,59}

Otoakustik Emisyon Ölçümünün Yararları

1. Non invaziv: anestezi gerektirmeyen ağrısız yöntem
2. Pasif kooperasyon gereksinimi: Çocuk ve mental retarde hastalarda kullanılır.
3. Güvenilirliđi kesin
4. Duyarlı bir test
5. Koklea için spesifik: DSH'lerini deđerlendirir.
6. Kısa test zamanı: geniş hasta grubu taranabilir.^{20,60,61,62}

Otoakustik Emisyon Kullanım Alanları

1. İşitme kaybının belirlenmesi için:

- Yeni doğan, süt çocuğu ve çocuklar (tarama amacı ile)
- Davranış odyometresinde zor karar verilen olgularda, psikojenik işitme kayıplarında
- Erişkinlerde

2. Koklea fonksiyonunun moniterizasyonunda:

- Ototoksisite; Aminoglikozidler, sisplatin, diüretikler
- Gürültüye bağlı işitme kaybı, prespiakuzide erken tanı
- İntraoperatif uyanma
- Ani işitme kaybı

3. Odyolojik ayırıcı tanı: Koklear lezyonların ayırıcı tanısında.^{36,60,61,62,63,64}

2.9. İşitme Kayıplarında Steroid Ve Pentoksifilin Tedavideki Rolü

Steroid hormonlarının kimyasal yapısı kolesterole benzer ve pekçok durumda kolesterolden sentezlenir. Yađda çözünürler ve üç sikloheksil halkasından ve bir siklopentil halkasından oluşurlar.⁶⁵ Endokrin hücrelerde çok az miktarda hormon depolanmakla birlikte, sitoplazma vakuollerinde depolanan büyük miktardaki kolesterol esterleri uyarı sonucu steroid sentezi için hızla mobilize olur. Steroid sentezleyen hücrelerdeki kolesterolün büyük kısmı plazmadan gelir ancak kolesterol sentezi hücrelerde de gerçekleşir. Steroidlerin yağda çözünürlükleri oldukça fazladır. Bu nedenle, salgılanır salgılanmaz hücre zarından kolayca diffüze olurlar, interstisyel sıvıya oradan da kana geçerler.⁶⁸

Steroid hormonları başlıca plazma proteinlerine bağlanarak dolaşımda taşınırlar. Bunların genellikle %10'undan azı plazmada serbest olarak bulunurlar.

Adrenokortikal hormonların glikokortikoid aktivitesinin en az %95'i hidrokortizon olarak bilinen kortizol sekresyonundan kaynaklanır.⁶⁶

Kortikosteroidler hücre membranında reseptöre bağlanarak spesifik genlerde transkripsiyon (kopyalama) ve ekspresyona yol açmaktadır. Ayrıca kortikosteroidler kemoatraktif ve vazoaktif maddelerin (eikosanoid ve sitokinler) salınımını azaltmakta ve lipolitik ve proteolitik enzimlerin salgısını baskılamaktadır. Kortikosteroidler karbonhidrat ve protein metabolizması üzerine olan etkilerini spesifik mRNA üzerinden yapmakta ve hücrel osmolaritede rol almaktadır.

Kortikosteroidler klasik olarak oral ve parenteral yol ile uygulanabilmektedir. Transtimpanik yol ile de güvenli olarak uygulanıp iç kulak sıvılarına geçtiği, hatta transtimpanik yolla uygulanma sonrasında parenteral ve oral yolla uygulamaya göre iç kulak sıvılarında daha yüksek konsantrasyonda bulunduğu yolunda çalışmalar bulunmaktadır.⁶⁷

Pentoksifilin, ksantin türevi fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır. Pentoksifilin güçlü bir periferik vazodilatatördür. Diğer periferik vazodilatatör ilaçların çoğundan farklı olarak kanda reojenik etkilerde gösterir. Periferik ve beyin damarlarına ait hastalıkların ve mikrosirkülasyon bozukluğunu içeren hastalıkların tedavisinde kullanılan hemoreolojenik bir ajandır.^{68,69} Bir çok karşılaşmalı kronik oklüzif hastalığı olanlarda kladikasyon (periferik damar hastalığı olanlarda iskemiye bağlı egzersiz sırasında gelişen, istirahatte geçen bacak ağrısı) oluşma süresini belirgin şekilde arttırdığı gösterilmiştir. Asıl terapötik etkinliği hemoreolojik etkileriyle kan akımı ve dokuların oksijenasyonunu artırmasına bağlıdır. Bu hemoreolojik etkileri sonucu,^{70,71,72,73}

1. Eritrositlerin esnekliği artırılır.
2. Fibrinojen derişimini azaltır
3. Trombosit agregasyonunu azaltır.
4. Kan viskozitesini düşürür, kan akışkanlığını artırır.

Böylece kan dolaşımı ve dokuların oksijenlenmesi artar.

Pentoksifilin karaciğerde metabolize edilerek inaktive edilir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir.⁷²

Günlük toplam doz olan 600mg oral yoldan 2 ya da 3'e bölünerek alınabilir. Bundan başka parenteral verilecekse 100 miligram ile başlayıp 50mg/gün eklenerek 400 miligrama kadar çıkılıp sıvı içinde dilüe ederek intravenöz infüzyon şeklinde uygulanabilir.⁷²

Başlıca yan etkileri; bulantı, yüzde kızarma, baş ağrısı, baş dönmesi ve gastrointestinal bozukluklardır. Kan basıncı ve kalp hızına hafif etki eder.⁷⁴ Ancak tedavi sırasında ortaya çıkan bu yan etkilerin şiddetinin çok hafif olduğu ve tedavinin ilerleyen günlerinde kendiliğinden azaldığı tespit edilmiştir.⁷⁵

Bahsedilen bu etkilerinden başka otoloji ile ilgili olarak koklear kan akımını arttırdığı yönünde bir çok çalışma vardır. Bunlardan Lamm (1999) intravital mikroskopi kullanarak yaptığı çalışmasında; sistemik kısa süreli pentoksifilin infüzyonu ile perilenfatik dolaşım ve kan akım hızının azaldığını, daha yüksek dozlarda ise kan akım hızının arttığını tespit etmiştir. İnfüzyonun sonlandırılmasından sonra bu etki kaybolup koklear kan akımı normale inmiştir. Ancak gürültüye maruz kalan hayvanlarda oluşan koklear iskemi durumunda sürekli terapotik etki, pentoksifilin ile sağlanmıştır.⁷³

Coleman (1990) intravital mikroskopi ve laser doppler akım ölçer ile yaptı. Çalışmada, pentoksifilin infüzyonu süresince sistemik kan basıncında anlamlı azalma, eş zamanlı olarak da stria vasküleristeki kan dolaşımında artış tespit etmiştir.⁷⁶

3. MATERYAL METOD

3.1. Kobay

Çalışma 20 adet sağlıklı erişkin erkek albino sıçan üzerinde yapıldı. Wister Albino sıçanlara intramuskuler ketamin hidroklorür 50 mg/kg ve xylacine 10mg/kg ile anestezi sağlandıktan sonra distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) ile incelendi. Emisyon elde edilemeyenler çalışma dışı bırakıldı. Bu çalışma Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği Deneysel Araştırma ve Bilimsel Eğitim Laboratuvarı'nda (DABEL) Deneysel Etik Komitesinden izin alınarak 10-17 Ocak 2005 tarihleri arasında gerçekleştirildi ve çalışma esnasında Helsinki Nihai Senedi (1986)'nin deney hayvanları ile ilgili maddelerine uyuldu. Kobayların ağırlıkları 200-300 gr arasında değişiyordu ve 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21 santigrat derece sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri ve arka plan gürültü seviyesinin 50dB'nin altında olduğu bir ortamda barındırılıyorlardı. Deney sırasında kobayın oral sıcaklığının 37.5-39.0 santigrat derece arasında olmasına dikkat edildi. Bu sıcaklık aralığının kobay OAE'ları üzerine herhangi bir etkisi olmadığı bildirilmiştir.⁷⁷ Çalışmaya dahil edilen hayvanlar dört gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu, ikinci grup pentoksifilin, üçüncü grup steroid, dördüncü grup ise pentoksifilin+steroid grubu olarak belirlendi. Kontrol grubu dışındaki gruplara akustik travma uygulanıp işitme kaybı oluşturulduktan sonra, belirtilen ilaç tedavilerine başlandı. Hayvanlar; 24 saat süre ile, 110dB homojen gürültüye maruz bırakılarak işitme kaybı oluşturuldu. Emisyonlar ses uygulaması öncesi, uygulamanın hemen sonrası, takiben tedavi sonrası ardışık 4 gün bakıldı. 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.(resim13,14) Bu plastik adaptörlerin otoakustik emisyonlarda herhangi bir artefakta yol açmadığı gösterilmiştir.⁷⁸ Cihazdaki prob göstergesi ve uyaran dalga formu uygun konfigürasyonu ile cihazın uygun ölçüm pozisyonunda olduğu görüldükten sonra ölçüme başlandı.

Kontrol grubu kobaylarına ait grafiklerde;

Test 0 gürültü öncesi DPOAE ölçümü

Test 1 akustik travmadan hemen sonra DPOAE ölçümü

Test 2, travma sonrası 24. saat ölçümü

Test 3 travma sonrası 48. saat

Test 4 travma sonrası 72. saat

Test 5 ise travma sonrası 96. saat ölçümüdür. (Grafik 1, Tablo 1, Grafik 2, Tablo 2)

Pentoksifilin grubu kobaylarına ait grafiklerde

Test 0 gürültü öncesi DPOAE ölçümü

Test 1 akustik travmadan hemen sonra DPOAE ölçümü

Test 2, pentoksifilin tedavisinin 1. günü ölçümü

Test 3 pentoksifilin tedavisinin 2. günü ölçümü

Test 4 pentoksifilin tedavisinin 3. günü ölçümü

Test 5 ise pentoksifilin tedavisinin 4. günü ölçümüdür. (Grafik 3, Tablo 3, Grafik 4, Tablo 4)

Steroid grubu kobaylarına ait grafiklerde

Test 0 gürültü öncesi DPOAE ölçümü

Test 1 akustik travmadan hemen sonra DPOAE ölçümü

Test 2, steroid tedavisinin 1. günü ölçümü

Test 3 steroid tedavisinin 2. günü ölçümü

Test 4 steroid tedavisinin 3. günü ölçümü

Test 5 ise steroid tedavisinin 4. günü ölçümüdür. (Grafik 5, Tablo 5, Grafik 6,

Tablo 6)

Pentoksifilin - Steroid grubu kobaylarına ait grafiklerde

Test 0 gürültü öncesi DPOAE ölçümü

Test 1 akustik travmadan hemen sonra DPOAE ölçümü

Test 2, pentoksifilin-steroid tedavisinin 1. günü ölçümü

Test 3 pentoksifilin-steroid tedavisinin 2. günü ölçümü

Test 4 pentoksifilin-steroid tedavisinin 3. günü ölçümü

Test 5 ise pentoksifilin-steroid tedavisinin 4. günü ölçümüdür. (Grafik 7, Tablo 7, Grafik 8, Tablo 8)



Resim 13. OAE Probu



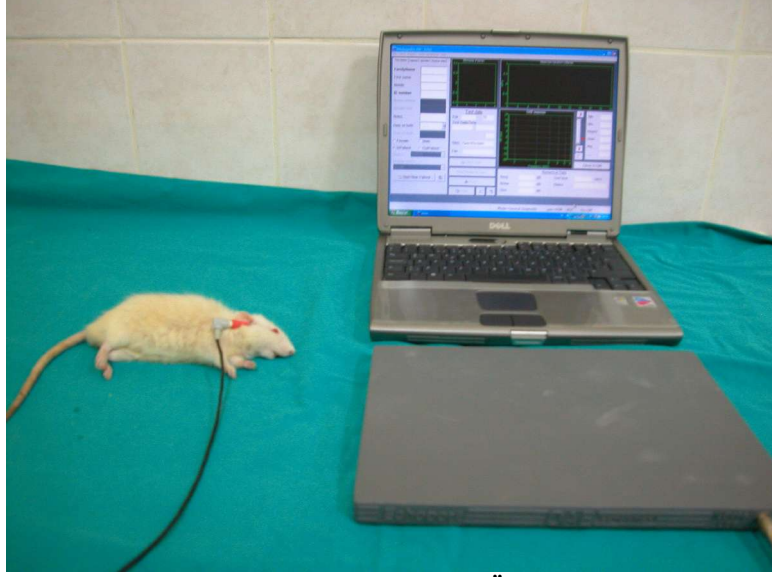
Resim 14. Kobayda OAE Uygulaması

3.2. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar ($2f_1$ - f_2 kübik distorsiyon ürünü bileşenleri) İLOv6 (Otodynamics Ltd) cihazı kullanılarak General Diagnostic modunda ölçüldü. f_2 ve f_1 frekansları arasındaki oran (f_2/f_1) 1.22 olacak şekilde tutuldu. Uyarın şiddeti f_1 frekansı için L1, ve f_2 frekansı için L2 olarak alındı ve L1-L2 10 dB SPL (L1=65, L2=55) düzeyinde tutuldu. Sonuçlar birincil tonların (f_1 ve f_2) geometrik ortalamasında gösterildi. Otoakustik emisyonlar dış kulak kanalındaki iki adet uyarın (f_1 ve f_2) için iki farklı hoparlör kullanılarak uyarıldı. DPOAE'ler dış kulak kanalındaki mikrofon ile $2f_1$ - f_2 frekansında ölçüldü ve f_1 ve f_2 '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.^{78,79} Ölçümler gürültü düzeyinin 50 dB'i geçmediği bir odada yapıldı.

DPOAE sonuçlarının değerlendirilmesinde; elde edilen $2f_1$ - f_2 kübik distorsiyon ürünleri f_1 ve f_2 'nin geometrik ortalamasında yani 1001, 1501, 2002, 3003, 4004, 6006 ve 7996 Hz frekans bantlarında oluşan “*signal to noise*” oranı esas alındı.

“*Signal to Noise*” oranı DPOAE cevaplarını değerlendirmek için DPOAE amplitüdlerine göre daha güvenilirdir.⁷⁹ Çalışmamızda bu “*signal to noise*” oranlarının her kobay için ayrı ayrı ortalamaları alındı ve istatistiksel analizi yapıldı.



Resim 14. Kobayda OAE Ölçümü

3.3. Akustik Travma

Bilgisayara bağlanabilen 1-12kHz arasında pür ton ses elde edebilen 1 ünite sapmalı MATLAB denilen program kullanıldı. FIR tipi dijital filtreye bu sesler aktarılarak 1-12kHz bant arasındaki pür ton seslerin sıklığı araştırıldı. Başlangıçtaki sesler düz bir bant şeklindeyken sonlara doğru dalgalanmalar gösterdi. Bu filtre edilen ses bilgisayara kopyalandı. Gürültü ölçerle ölçülen ve 110dB ses üreten bu ses programı çalıştırılarak kobaylar 24 saat kesintisiz, homojen karakterde gürültüye maruz bırakıldı.

3.4. İlaçlar

Pentoksifilin: Pentoksifilin ratlarda kilogram başına 75mg olacak şekilde; ortalama kobayların ağırlıkları 250gr kabul edilip 19mg dozunda ve sabah akşam olmak üzere iki kere dört gün boyunca intraperitoneal olarak uygulandı. (Trental ampul 100mg/5ml)

Steroid: Kortikosteroid ise kilogram başına 1mg olacak şekilde; ortalama kobayların ağırlıkları 250gr kabul edilip 0.25mg dozunda tek sabah doz olarak dört gün boyunca intraperitoneal olarak uygulandı.(Prednol-L ampul)

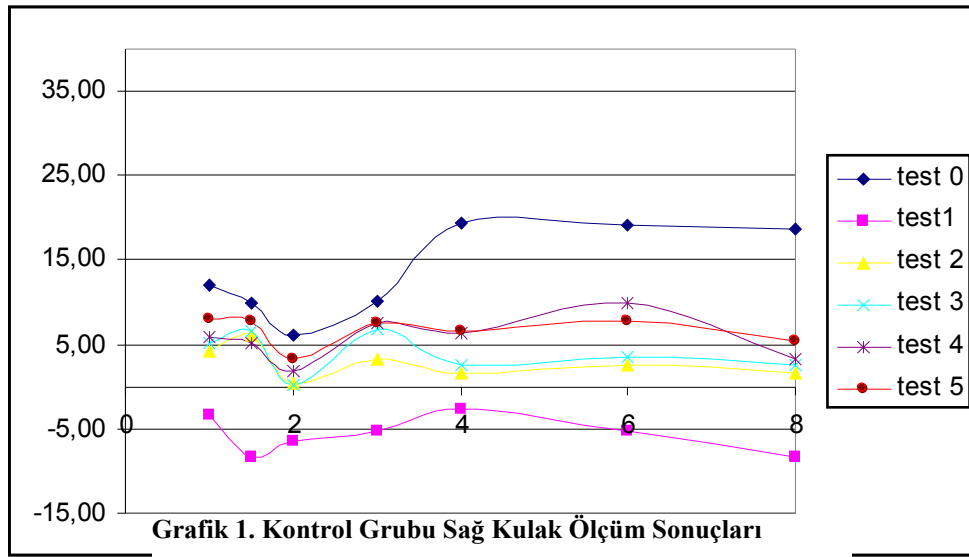
BULGULAR

Kontrol grubu sonuçları Grafik 1, Tablo 1, Grafik 2, Tablo 2’de

Pentoksifilin grubu sonuçları Grafik 3, Tablo 3, Grafik 4, Tablo 4’te

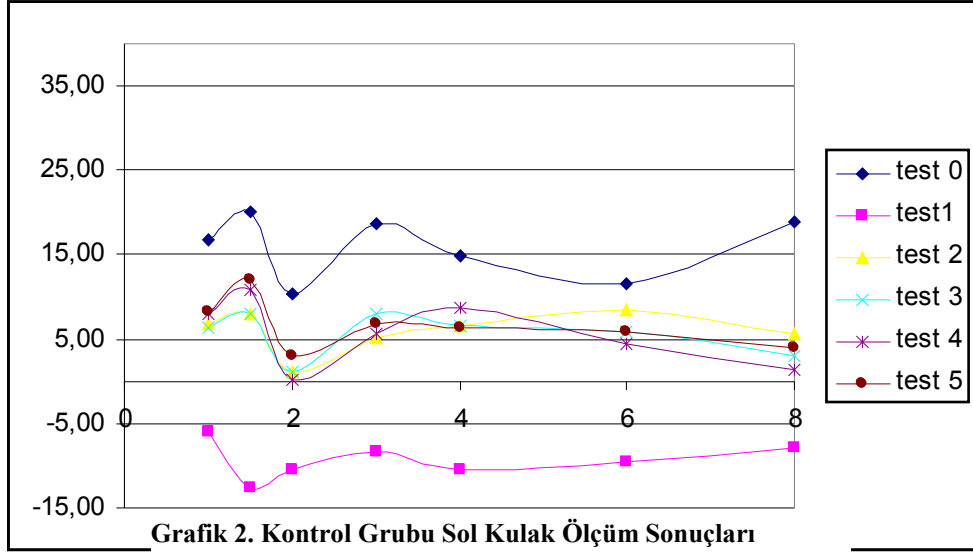
Steroid grubu sonuçları Grafik 5, Tablo 5, Grafik 6, Tablo 6’da

Pentoksifilin-steroid grubu sonuçları Grafik 7, Tablo 7, Grafik 8, Tablo 8’de gösterilmiştir



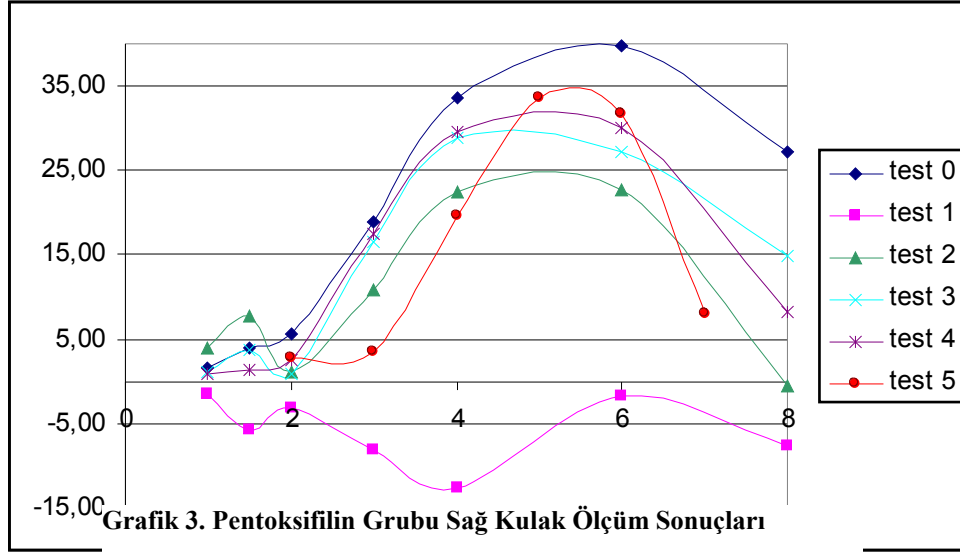
KONTROL GRUBU						
SAĞ KULAK	test 0	test1	test 2	test 3	test 4	test 5
1	12,10	-3,35	4,30	5,23	5,90	8,06
1,5	9,80	-8,45	6,10	6,50	5,05	7,78
2	6,18	-6,36	0,50	0,06	1,88	3,27
3	10,20	-5,28	3,25	6,71	7,46	7,54
4	19,30	-2,68	1,54	2,50	6,45	6,67
6	19,20	-5,36	2,46	3,40	9,98	7,80
						5,34

Tablo 1. Kontrol Grubu Sağ Kulak Ölçüm Ortalamaları



KONTROL GRUBU						
SOL KULAK	test 0	test1	test 2	test 3	test 4	test 5
1 Hz	16,85	-5,89	6,80	6,30	7,94	8,20
1,5 Hz	20,18	-12,59	8,06	8,06	10,78	12,00
2 Hz	10,38	-10,39	1,23	1,12	0,12	2,96
3 Hz	18,57	-8,45	5,06	8,08	5,72	6,86
4 Hz	14,90	-10,57	6,50	6,53	8,76	6,40
6 Hz	11,57	-9,47	8,36	5,82	4,43	5,82
8 Hz	18,57	-10,57	6,50	6,53	8,76	6,40

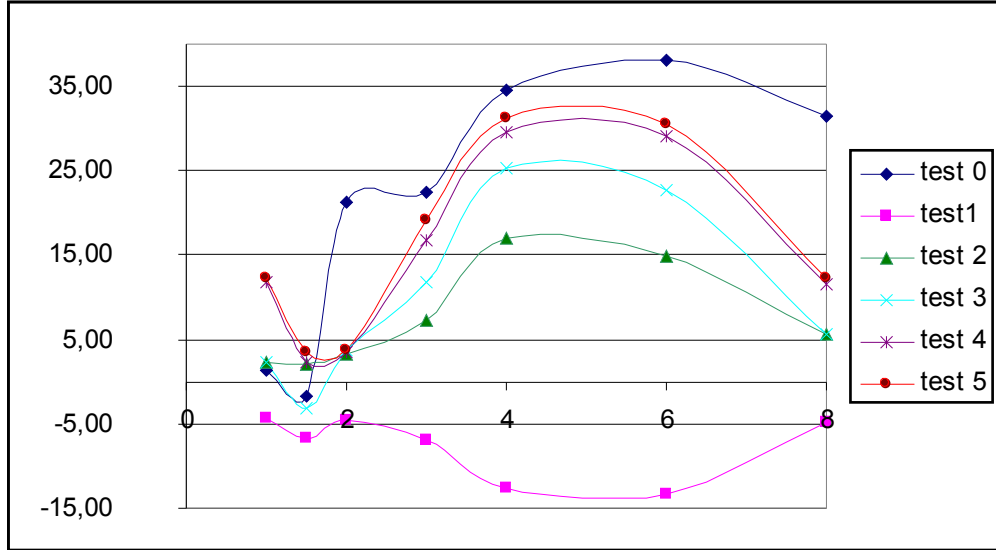
Tablo 2. Kontrol Grubu Sol Kulak Ölçüm Ortalamaları



Grafik 3. Pentoksifilin Grubu Sağ Kulak Ölçüm Sonuçları

PENTOKSİFİLİN						
SAG KULAK	test 0	test 1	test 2	test 3	test 4	test 5
1 Hz	1,70	-1,40	4,00	1,10	0,80	1,05
1,5 Hz	4,00	-5,80	7,80	3,80	1,25	2,67
2 Hz	5,55	-3,25	1,10	0,96	2,50	3,40
3 Hz	18,88	-8,13	10,78	16,43	17,40	19,50
4 Hz	33,70	-12,56	22,58	28,76	29,60	33,50
6 Hz	39,88	-1,73	22,63	27,10	30,10	31,60

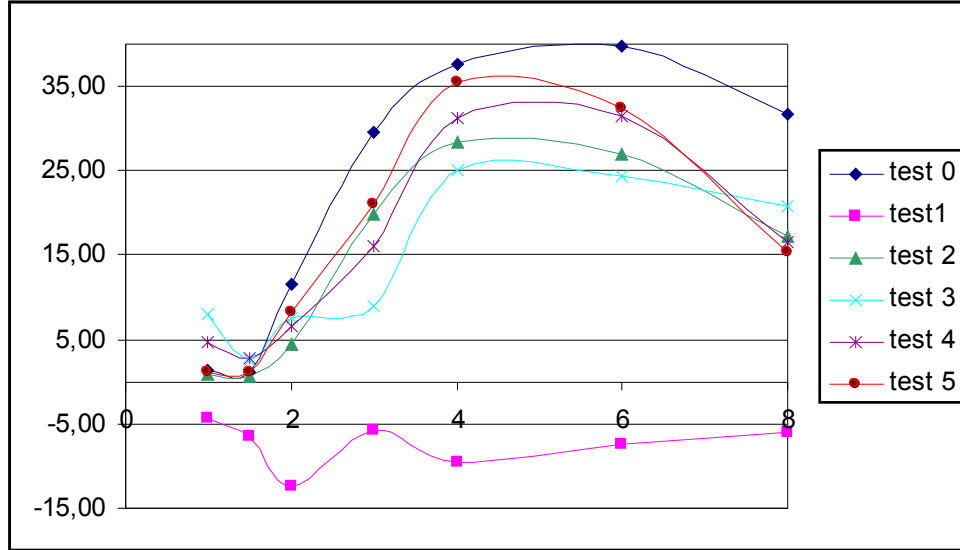
Tablo 3. Pentoksifilin Grubu Sağ Kulak Ölçüm Ortalamaları



Grafik 4. Pentoksifilin Grubu Sol Kulak Ölçüm Sonuçları

PENTOKSİFİLİN						
SOL KULAK	test 0	test1	test 2	test 3	test 4	test 5
1 Hz	1,40	-4,26	2,30	2,40	11,70	12,30
1,5 Hz	0,65	-6,73	2,00	1,23	2,30	3,40
2 Hz	21,28	-4,67	3,35	3,80	3,50	3,80
3 Hz	22,48	-6,89	7,20	11,76	16,80	19,20
4 Hz	34,65	-12,56	17,10	25,40	29,50	31,20
6 Hz	38,02	-13,32	14,85	22,60	29,20	30,40
8 Hz	31,35	-4,84	5,62	5,73	11,52	12,35

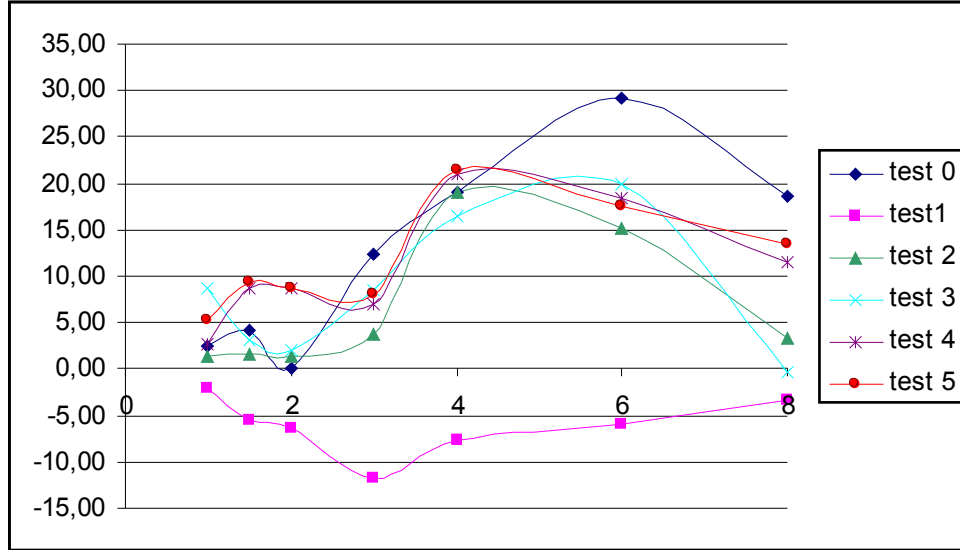
Tablo 4. Pentoksifilin Grubu Sol Kulak Ölçüm Ortalamaları



Grafik 5. Steroid Grubu Sağ Kulak Ölçüm Sonuçları

STEROID	test 0	test 1	test 2	test 3	test 4	test 5
SAG KULAK	test 0	test 1	test 2	test 3	test 4	test 5
1 Hz	1,30	-4,32	0,97	7,95	4,57	1,10
1,5 Hz	1,02	-6,38	0,55	2,60	2,75	1,20
2 Hz	11,50	-12,50	4,40	7,50	6,62	8,35
3 Hz	29,50	-5,80	19,80	9,00	16,07	21,15
4 Hz	37,62	-9,46	28,35	25,00	31,12	35,43
6 Hz	39,85	-7,52	26,95	24,40	31,45	32,40
8 Hz	31,72	-5,93	17,20	20,70	16,57	15,40

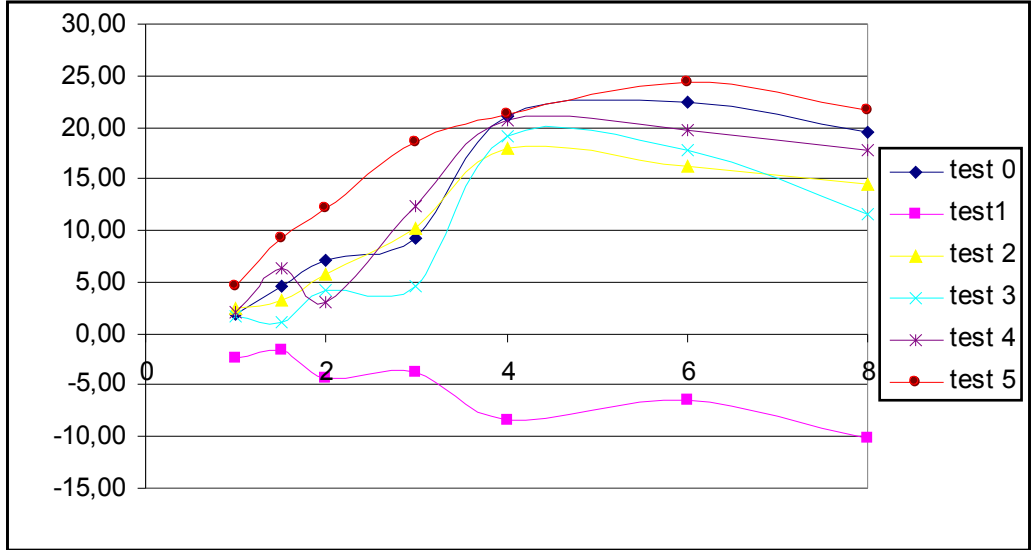
Tablo 5. Steroid Grubu Sağ Kulak Ölçüm Ortalamaları



Grafik 6. Steroid Grubu Sol Kulak Ölçüm Sonuçları

STEROID	test 0	test 1	test 2	test 3	test 4	test 5
SOL KULAK	test 0	test 1	test 2	test 3	test 4	test 5
1 Hz	2,41	-2,16	1,40	8,72	2,60	5,30
1,5 Hz	4,16	-5,43	1,60	3,00	8,60	9,30
2 Hz	0,02	-6,48	1,40	2,00	8,60	8,80
3 Hz	12,40	-11,67	3,84	8,50	6,92	8,10
4 Hz	19,12	-7,67	18,98	16,36	20,95	21,34
6 Hz	29,26	-5,86	15,10	19,94	18,38	17,56
8 Hz	18,70	-3,45	3,22	-0,28	11,57	13,40

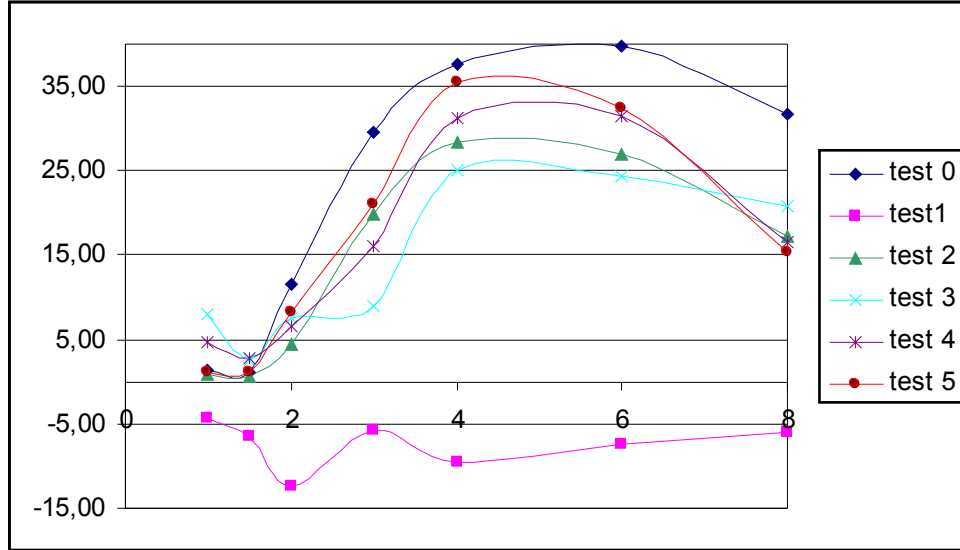
Grafik 6. Steroid Grubu Sol Kulak Ölçüm Ortalamaları



Grafik 7. Pentoksifilin Steroid Grubu Sağ Kulak Ölçüm Sonuçları

PENTOKSİFİLİN - STERÖİD						
SAĞ KULAK						
	test 0	test1	test 2	test 3	test 4	test 5
1 Hz	1,87	-2,34	2,40	1,63	2,00	4,50
1,5 Hz	4,50	-1,67	3,30	1,13	6,30	9,20
2 Hz	7,20	-4,35	5,76	4,26	3,10	12,20
3 Hz	9,30	-3,67	10,13	4,62	12,26	18,54
4 Hz	21,00	-8,45	17,90	19,16	20,70	21,30
6 Hz	22,34	-6,39	16,20	17,76	19,70	24,45

Tablo 7. Pentoksifilin Steroid Grubu Sağ Kulak Ölçüm Ortalamaları



Grafik 8. Pentoksifilin Steroid Grubu Sol Kulak Ölçüm Sonuçları

PENTOKSİFİLİN-STERÖİD						
SOL KULAK	test 0	test1	test 2	test 3	test 4	test 5
1 Hz	2,41	-2,16	1,40	8,72	2,60	5,30
1,5 Hz	4,16	-5,43	1,60	3,00	8,60	9,30
2 Hz	0,02	-6,48	1,40	2,00	8,60	8,80
3 Hz	12,40	-11,67	3,84	8,50	6,92	8,10
4 Hz	19,12	-7,67	18,98	16,36	20,95	21,34
6 Hz	29,26	-5,86	15,10	19,94	18,38	17,56
8 Hz	18,70	-3,45	3,22	-0,28	11,57	13,40

Tablo 8. Pentoksifilin Steroid Grubu Sol Kulak Ölçüm Ortalamaları

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmamızda kobayları yüksek frekansta gürültüye maruz bırakarak (akustik travma) OAE'la ispat ettiğimiz "ani işitme kaybı" gerçekleştirip bunun etyolojisinde kuvvetle muhtemel sebep olan vasküler patolojiler üzerinde durarak, bu patolojiler için etkili olduğunu düşündüğümüz pentoksifilin ve steroidin kombine tedavisinin işitme kaybı üzerindeki etkilerini değerlendirdik.

OAE'lar koklea içindeki aktivite seviyesinin bir ölçümüdür, ayrıca kulak zarı hareketi ile birlikte tüm orta kulak kemikçik zinciri ile oval pencere ile stapesin hareketini gösterir. OAE'ların varlığı, normal şekilde çalışabilen dış saçlı hücreleri içeren koklear sistem ile tüm orta kulağın genel anatomik ve fizyolojik bütünlüğü için bir kanıttır.^{19,47,48}

Arnold ve arkadaşları, azalmış koklear fonksiyonu tespit etmek için DPOAE yeteneğini test ettiler. DPOAE ve ultra yüksek frekans işitme arasındaki ilişkiyi araştırdılar. 4-8 kHz'de DPOAE seviyelerinin pure ton ortalaması (PTA) ile önemli ölçüde bağlantılı olduğunu, bununla birlikte 4-8 kHz için olan PTA'ların DPOAE seviyesindeki değişikliklerin yaklaşık %14'ünü ortaya çıkardılar. Sonuç olarak ultra yüksek frekans işitmenin DPOAE'ları etkilediği ve bu bölgede pure ton eşikleri ile henüz tespit edilmemiş olan DSH'lerdeki küçük değişikliklere emisyonların daha hassas olduğunu bildirdiler.⁸¹

Scheinfurth ve Cacace manyetik kontrol altında dolaşan demir partikülleri ile unilaterak koklear embolizasyon yapmışlardır. Otoakustik ölçümlerini yapıp, bu sonuçları da ani işitme kayıplı hastaların otoakustik emisyonları ile karşılaştırmışlar ve bu iki gruptaki sonuçların birbirlerine paralel olduğunu tespit ederek ani işitme kayıplarında vasküler nedenlere dikkat çekmişlerdir.⁸²

Latoni ve arkadaşları aşırı akustik uyarılma sonrasında koklear mikro sirkülasyondaki azalmayı intravital mikroskop kullanarak tespit etmişler ve bu azalmadan dokuların etkilendiğini de histolojik olarak göstermişlerdir.⁸⁰

Akut akustik travmanın patogenezinde mekanik travma ve biokimyasal hasar olduğu kabul edilmektedir. Histolojik olarak gürültüye maruz kalmış koklea'da iki major permanent morfolojik değişiklik saptanmıştır. Bunlar hücre kaybı ve stereocilia

yaralanmasıdır.²⁸ Bu nedenle yüksek sese maruz kalma sonucu gelişen akustik travma sonucunda ortaya çıkan sensörinöral işitme kaybının iç kulakta tüylü hücre hasarı ve hipoksi sonucu geliştiği ileri sürülmektedir.^{29,30}

Akustik travma tedavisinde amaç öncelikle koklea'da bozulan mikrosirkülasyonun ve doku oksijenasyonunun düzeltilmesine yönelik olmaktadır. Bu şekilde, gelişen hipoksinin ortadan kaldırılması, ortaya çıkan metabolitlerin uzaklaştırılması ve zarar gören hücrelerin onarımı için gerekli desteğin oluşturulması amaçlanmaktadır. Bu nedenle tedavide H1-reseptör antogonistleri, kortikosteroidler, vazodilatatör ajanlar, antikoagülanlar, volüm genişleticiler, hiperbarik oksijen tedavisi kullanılır.^{33,34}

Sillman ve arkadaşları ise iç kulaktaki kan akımı değişikliklerinin gürültü kökenli işitme kaybı, ani işitme kaybı ve daha birçok hastalığın altında yattığını gösteren çalışmalara dayanarak, hem iç kulak hastalıklarında hem de diğer hastalıkların tedavisinde kullanılan bazı ilaçların iç kulaktaki dolaşıma olan etkilerini tespit etmek için koklear kan akımı seviyesini ölçmeyi amaçlamışlardır. Bu ölçümü intravital mikroskopi ve laser doppler akım ölçer cihazı ile yapmışlardır. Çeşitli farmakolojik ajanlara koklear kan akımı cevabını tespit ederek bu akımın sistemik kan basıncı değişikliklerinden de etkilendiğini görmüşlerdir. Dolayısıyla da periferik dolaşımı etkileyen ajanların koklear dolaşımında da etkili olacağını öngörmüşlerdir.⁸³

Priddo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ani işitme kaybı olan hastaları, yaklaşık aynı yaştaki kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Ani işitme kaybı olan grubun kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük arteriyel basınç değerleri olduğu görülmüştür. Bu sonuca dayanarak, bazı vakalarda koklear hasarın, hipotansiyon ve bozuk vazomotor regülasyonun birleşik etkisine bağlı perfüzyon bozukluğundan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir.⁸⁴

Akustik travmada tedaviye temel oluşturan unsurlar, doku iskemisinin ve hipoksinin tedavisidir. Bu etkiler ise vasküler çap, vasküler geçirgenlik, eritrositlerin membran fleksibiliteleri, plazma hacmi ve viskozitesini etkileyerek kan akımını, bundan dolayı da doku oksijenasyonunu arttıran ajanlarla sağlanabilir.^{85,86,87} Pentoksifilinin bu etkilerinden başka reolojenik etkilerinin de olması, ani işitme kaybı tedavisinde bu ajanı daha cazip bir seçenek haline getirmiştir.^{72,73,77,88}

Coleman ve arkadaşları laser doppler akım ölçer ile yaptıkları deneyde kobaylarda intraarteryal pentoksifilin kan viskozitelerini azaltarak ve eritrosit esnekliğini arttırarak vasküler perfüzyonu olumlu etkilediğini gösteren bulgular elde etmişlerdir. İntravital mikroskopi ile takip altında iken pentoksifilin infüzyonu sırasında sistemik kan basıncında anlamlı bir azalma, aynı zamanda stria vaskularis kanlanmasında anlamlı bir yükselme görmüşlerdir. Koklear kan akımındaki bu artış, pentoksifilin reolojik etkisine bağlanmıştır.⁸⁹

Lamm ve Arnold beyin sapı cevaplı odyometre ile yaptığı çalışmada gürültüye maruz kalan hayvanlarda bir çok ajanın etkisini karşılaştırmıştır. Bunlardan ikisinde koklear iskemiyi tedavi edici etki saptanmıştır. Bu ajanlardan birisi pentoksifilin idi.⁷³

Latoni ve arkadaşları deney grubunda yaptıkları çalışmada gürültü vererek koklear kan akımının azaldığını tespit etmişlerdir. Bir grup hayvana da pentoksifilin infüzyonu sırasında gürültü vermişlerdir. Pentoksifilin infüzyonu sırasında gürültü verilen deneklerde gürültünün koklear mikrosirkülasyona etkili olmayıp kan akımının devam ettiği, bunu da pentoksifilin kapillerden geçen eritrosit hareketini etkileyerek sağladığını tespit etmişlerdir. Sonuç olarak gürültü kökenli işitme eşik değerlerinin, pentoksifilin ile olumlu etkilendiğini göstermişlerdir.⁷⁷

Latoni ve arkadaşları aynı çalışmada sadece gürültü verdiği bir hayvan grubu ve pentoksifilin infüzyonu sırasında gürültü verdiği diğer hayvan grubunda damar çaplarının da araştırmıştır. Gürültü esnasında damar çaplarındaki azalmanın, gürültü sonrasında eski çaplarına ulaştığını görmüştür. Bu değişimin her iki deney grubunda da aynı olduğu gözlenmiştir. Elde edilen bu verilerle pentoksifilin damar çapına etki etmeden, kan viskozitesini azaltıp, eritrosit fleksibilitesini artırma özelliği sayesinde koklear mikrosirkülasyonu etkilediği sonucuna varmışlardır.⁷⁷

Ohinata ve arkadaşları kobaylarda pentoksifilin iç kulaktaki kan viskozitesi ile ilişkisini anlamak için değişik hemotokrit değerlerine pentoksifilin kullanarak koklear kan akımındaki değişiklikleri araştırmışlardır. Koklear fonksiyonlar, koklear kan akışkanlığı ile yakından ilişkilidir. Kan akımı azalırca iç kulağa oksijen ve nutrisyonel elemanların girişi, metabolitlerin çıkarılması sınırlanır. Bu çalışmada yüksek hemotokrit değerleri ile azaltılmış olan koklear kan akımını, pentoksifilin infüzyonunun normale çevirdiği bulunmuştur. Yüksek hemoglobin ve dolayısıyla yüksek hemotokrit değerlerinde oksijen nakil kapasitesi belli bir seviyeye kadar artar.

Ancak bu seviyeden sonra bir artış olmaz, aksine azalır. Bu çalışma ile pentoksifilin, hemotokrit artışında bile oksijen nakil kapasitesini arttırdığı ve dolayısıyla da koklear kan akımını koruduğu gösterilmiştir. Bu veri bir vazodilatatör olan nitroprusit ile karşılaştırılmış ve sonuçların pentoksifilin lehine olduğu görülmüştür.⁹⁰

Ani işitme kaybının spontan iyileşme göstermesi, çok çeşitli tedavi yöntemlerinin olması ve tedavi konusunda fikir birliğinin olmaması, bu hastalığa çeşitli kliniklerin farklı yaklaşım göstermesi sonucu getirmiştir. Ani işitme kayıplı hastalarda yaptıkları çalışmalarda OAE; spontan iyileşme oranını: Art %30 ila %65⁹¹, Weinaug %68 olarak tespit etmiştir.⁹² Wilkins spontan iyileşme ile tedavi sonuçları arasında fark olmadığını, bu sebeple tedaviye gerek olmadığını savunmuştur.⁹³ Probst ani işitme kayıplı hastalarda yaptığı çalışmada pentoksifilin tedavisini, plasebo ile karşılaştırmış ve anlamlı fark bulunamadığını rapor etmiştir. Bunların aksine Arnold ise kombine tedavinin, spontan iyileşme ve tek ajanla rastgele tedavi sonuçları ile karşılaştırarak kombine tedavinin daha iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir.⁷⁴

Pentoksifilin tedavisi ile ani işitme kaybının tam iyileşme oranını Leong %55⁹⁵, Weinaug %47⁹², Probst %42⁹⁴ olarak bulmuştur. Lacosta, ilk hafta uyguladıkları steroid, vazodilatatör, hemodilüsyon kombine tedavisi ile hastaların %45'inde tam iyileşme görmüştür.⁹⁶

Akustik travma tedavisinde amaç öncelikle koklea'da bozulan mikrosirkülasyonun ve doku oksijenasyonunun düzeltilmesine yönelik olmaktadır. Bizde çalışmamızda; vasküler çap, vasküler geçirgenlik, eritrositlerin membran fleksibiliteleri, plazma hacmi ve viskozitesini etkileyerek kan akımını, bundan dolayı da doku oksijenasyonunu arttıran pentoksifilini ve bunun etkisini potansiyelize eden steroidi kullandık. Tüm gruplarda işitme düzelmiştir. Ancak kontrol grubundaki spontan iyileşmenin kobayların akustik travma verilmesinden önceki OAE değerlerine ulaşamadığını; oysa ki tedavi verdiğimiz diğer üç grubun, kobayların akustik travma verilmesinden önceki OAE değerlerine yaklaştığını, özellikle pentoksifilin-steroid grubunun OAE değerlerinde daha iyi sonuçlar verdiğini gözledik.

6. SONUÇ

Çalışma 20 adet sağlıklı erişkin erkek albino sıçan kullanıldı. İlk grup kontrol grubu, ikinci grup pentoksifilin, üçüncü grup steroid, dördüncü grup ise pentoksifilin+steroid grubu olarak belirlendi. Kontrol grubu dışındaki grupların tedavisine ses uyarını sonrası başlandı. Hayvanlar; 24 saat süre ile, 110dB'lik homojen gürültüye maruz bırakıldı. Emisyonlar ses uygulaması öncesi, uygulamanın hemen sonrası takiben tedavi sonrası ardışık 4 gün bakıldı. Bu emisyonlar grafik haline getirildi. Kontrol grubu ile kıyaslanınca, pentoksifilin ve steroid tedavilerinin; hem tek ajan şeklinde, hem de kombine tedavi şeklinde uygulamalarının kobayların OAE'ları değerlerine meydana getirdikleri düzelmeler gözlemlendi. Sonuç olarak pentoksifilin ve steroid kombine tedavisi kobayların OAE değerlerinde hızla düzelmeye gerçekleştirdi. Ancak bu konuda daha çok sayıda insan ve hayvan grubu içeren çalışmalara gerek vardır.

ÖZET

Pek çok insan bir süre yüksek şiddete maruz kaldığında geçici olarak bir işitme kaybı hissedilebilir ancak bir süre sonra normal sınırlara döner. Eğer şiddetli sese maruziyet süresi uzarsa bu geçici işitme kaybı kalıcı hale döner.

Hastada akustik travmanın derecesine göre işitme azlığı, söylenenleri anlamama, tinnitus şikayetleri olabilir.

120dB ve üstündeki şiddetli sesler kalıcı olarak ve hemen zarar verir. 120dB altındaki şiddetteki seslerin zarar derecesi ise sese maruz kalma süresine göre değişir.

Akustik travma tedavisinde amaç öncelikle koklea'da bozulan mikrosirkülasyonun ve doku oksijenasyonunun düzeltilmesine yönelik olmaktadır. Bu şekilde, gelişen hipoksinin ortadan kaldırılması, ortaya çıkan metabolitlerin uzaklaştırılması ve zarar gören hücrelerin onarımı için gerekli desteğin oluşturulması amaçlanmaktadır.

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği Deneysel Araştırma ve Bilimsel Eğitim Laboratuvarı'nda (DABEL) 10-17 Ocak 2005 tarihleri arasında gerçekleştirilen ve akustik travmaya maruz bırakılıp işitme kaybı gerçekleştirdiğimiz kobaylarda pentoksifilin-steroid kombine tedavisinin işitme kaybının düzeltilmesi sırasında kullanılabilecek etkin bir tedavi yöntemi olduğu tespit edildi.

KAYNAKLAR

1. Akyıldız N. İç Kulak Anatomisi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 1998; 1.cilt: 49-61.
2. Santi PA, Mancini P. Cochlear Anatomy and Central Auditory Pathways. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE. Otolaryngology Head&Neck Surgery. Mosby-Year Book, 1998; 4: 2803-2826
3. Austin DF. Anatomy of the Ear. In Ballenger JJ. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head&Neck. Lea&Febiger, 1991: 922-927
4. Arıncı K, Elhan A. Kulak, işitme ve denge organları anatomisi. Anatomi. Güneş Kitapevi, 1997: 466-490
5. Donaldson JA, Duckert L. Anatomy of the Ear. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL. Otolaryngology. WB Saunders Company, 1991; 1: 23-58
6. Ömür M, Dadaş B. İç Kulak. Klinik Baş ve Boyun Anatomisi. Ulusal Tıp Kitapevi, İstanbul. 1996; 1.cilt: 203—213
7. Lee KJ: Anatomy of the Ear. Essential Otolaryngology. Appleton&Lange Company, 1999: 1-24
8. Dırckx JJJ, Daemers K, Somers TH, Offeciars FE, Govaerts PJ. Numerical Assessment of TOAE Screening Results: Currently Used Criteria and their on TOAE Prevalance Figures. Acta Otolarygol.1996; 116: 672-679
9. Lawrence M. Introduction to Inner Ear (Fluid) Physiology. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhof WL. Otolaryngology. WB Saunders Company, 1991; 1: 199-217
10. Göksu N ve ark. Anatomy of the Guinea Pig Temporal Bone. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1992; 101: 699-704
11. Şehitoğlu MA ve ark. Surgical Anatomy of the Guinea Pig. Ear Nose Throat Journal. 1990; 69: 91-97

12. Sichel J, Plotnik M, Cherny L, Elidian J, Sohmer H. A Unique Animal For Auditory Research. *J. Bas. Clin. Physy. Pharm.* 1997; 8: 206
13. Ballenger JJ, Snow JB. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 15th edition. Williams and Wilkins. Baltimore. *Anatomy of the Ear*. 1996 838-857
14. Thorne et al. Contralateral and Ipsilateral suppression of Evoked Otoacoustic Emissions at High Stimulation Rates. *Br. J. Audiol.* 1994 Aug-Oct; 28 (4-5): 227-234
15. Akyıldız N. *İşitme Fizyolojisi Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 1998; 1.cilt: 77-102
16. Abbas PJ, Miller CA. *Physiology of the Auditory System*. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE. *Otolaryngology Head&Neck Surgery*. Mosby-Year Book, 1998; 4: 2831-2874
17. Mills JH, Adkins WY. *Anatomy and Physiology of Hearing* Ed: Bailey BJ, *Head&Neck Surgery –Otolaryngology*. Lippincott Company, Philadelphia, 1993; 1. Edition, Vol. 2: 1441-1461
18. Bluestone CD. *Physiology of the Middle Ear and Eustachian Tube*. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL. *Otolaryngology*. WB Saunders Company, 1991; 1: 163-197
19. Brenda L, Lonsbury-Martin, Martin GK; Coats AC. *Physiology of the Auditory and Vestibular Systems*. In Ballenger JJ. *Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head&Neck* . Lea&Febiger, 1991: 948-1005
20. Lonsbury-Martin BL, Martin G. A review of otoacoustic emissionns. *J. Acoust. Soc. Am.* 89(5), May 1991:2027-2067
21. Guyton AC. *Hearing sense*. *Textbook of Medikal Phsiology*. WBSaunders Company, 1987; 2: 1057-1072
22. Rhode WS. *Measurement of Vibration of the Basilar Membrane in the Squirrel Monkey*. *Ann Otol.* 83; 1974: 619-625

23. Tonnorf j. Modern Methods for Measurement of Basilar Membrane Displacements. *Acta Otolaryngol* 83; 1997: 113-122
24. Brownell WE, Bader CR, Bertrant D, Ribaupierre YD. Evoked Mechanical Responses of Isolated Cochlear Outer Hair Cells. *Science*. Vol: 227, June 1984:194-196
25. Bagger-Sjöback D, Engström B, Steinholtz L, Hillerdal M. Freeze Fracturing of the Human Stria Vaskularis. *Acta Otolaryngol* 1987; 103: 64-72
26. Karlan MS, Tonndorf J, Khanna SM. Dual Origin of the Cochlear Microphonics in Inner and Outer Hair Cells. *Ann Otol* 81; 1972: 696-704
27. Lonsbory-Martin BL, Martin GK, Luebke AE. Physiology of the Auditory and Vestibular System. Eds: Ballenger JJ, Snow JB. *Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. Williams and Wilkins 15.th Edition 1996: 879-929
28. Sato H, Takahashi H, Honjo I. Transtympanic iontophoresis of dexamethasone and fosfomycin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114(5):531-533
29. Kopke RD, Hoffer ME, Wester D, O'Leary MJ, Jackson RL. Target topical steroid therapy in sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2001;22(4):475-9. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(3):253-258
30. Senneroglu L, Dini FM, Sennaroglu G, Gursel B, Ozkan S. Transtympanic dexamethasone application in Meniere's disease: an alternative treatment for intractable vertigo. *J Laryngol Otol* 1999;113(3):217-221
31. Senneroglu L, Ozkul A, Gedikoglu G, Turan E. Effect of intratympanic steroid application on the development of experimental cholesteatoma. *Laryngoscope* 1998;108:543-547
32. Shirwany Na, Seidman MD, Tang W. Effect of transtympanic injection of steroids on cochlear blood flow, auditory sensitivity, and histology in the guinea pig. *Am J Otol*.1998;19(2):230-235
33. Müderris S, Öztürkcan S, Aykur M. Ani İşitme Kayıplarında Etiyoloji ve Tedavi. *KBB Postası* 1992; 1(6): 7-10

34. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol* 1980;106(12):772-776
35. Kemp DT. Otoacoustic Emissions in Perspective. In Robinette MS, Glatcke TJ. *Otoacoustic Emissions Clinical Applications*. New York. Stuttgart Thieme; 1997: 1-21
36. Robinette MS, Glatcke TJ. Otoacoustic Emissions. In Roeser, Valente, Hosford-dunn. *Audiology: Diagnosis*. Thieme Medical Publishers, Inc., New York. 2000: 503-526
37. Bonfils P, Avan P, Francois M, Marie P, Trotoux J, Nancy P. Clinical Significance of Otoacoustic Emissions: a Perspective. *Ear and Hearing*. 11,2. 1990: 155-158
38. Cane MA, Lutman ME, O'Donoghue GM. Transiently Evoked Otoacoustic Emissions in Patients with Cerebellopontine Angle Tumors. *American Journal of Otology*. 15,2; 1994: 207-216
39. Kim DO, Leonard G, Smurzynski J, Jung MD. Otoacoustic Emissions and Noise-induced Hearing Loss: Human Studies. In *Cochlear Mechanism*. Chapter 9; 98-105
40. O'neal J, Finitzo T, Littman TA. Neonatal Hearing Screening: Follow-up and Diagnosis. In Roeser, Valente, Hosford-dunn. *Audiology: Diagnosis*. Thieme Medical Publishers, Inc., New York. 2000: 527-544
41. Penner MJ. Aspirin Abolished Tinnitus Caused by Spontaneous Otoacoustic Emissions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery*. Vol. 115, July; 1989: 871-875
42. Wilson JP. Otoacoustic Emissions and Noise-induced Hearing Loss. In *Cochlear Mechanism*. Chapter 8; 89-97
43. Moulin A, Collet L, Delli D, Morgon A. Spontaneous Otoacoustic Emissions and Sensorineural Hearing Loss. *Acta Otolaryngol* 1991; 111: 835-841

44. Kruglov AV, Artamasov SV, Frolenkov GI, Tavartkiladze GA. Transiently Evoked Otoacoustic Emissions with Unexpectedly Short Latency. *Acta Otolaryngol* 1997; 117: 174-178
45. Ryan AF. New Views of Cochlear Function. In Robinette MS, Glatcke TJ. *Otoacoustic Emissions Clinical Applications*. New York. Stuttgart Thieme; 1997: 22-45
46. Trine MB, Hirsch JE, Margolis RH. The effect of Middle Ear Pressure on Transiently Evoked Otoacoustic Emissions. *Ear and Hearing* 1993; 14: 401-407
47. Bright KE. *Spontaneous Otoacoustic Emissions Clinical Applications*. New York. Stuttgart Thieme; 1997: 46-62
48. Rahko T, Kumpulainen P, Ihalainen H, Ojala E, Aumala O. A New Analysis Method for the Evaluation of Transiently Evoked Otoacoustic Emissions. *Acta Otolaryngol* 1997; Suppl 529: 66-68
49. Wake M, Anderson J, Takeno S, Mount RJ, Harrison RV. Otoacoustic Emissions Amplification After inner Hair Cells damage. *Acta Otolaryngol* 1996; 116: 374-381
50. Haris FP, Probst R. *Otoacoustic Emissions Clinical Applications*. New York. Stuttgart Thieme; 1997: 151-180
51. Glatcke TJ, Robinette MS. Transiently Evoked Otoacoustic Emissions. In Robinette MS, Glatcke TJ. *Otoacoustic Emissions Clinical Applications*. New York. Stuttgart Thieme; 1997: 63-82
52. Stenvens JC, Webb HD, Hutchinson J, Connel J, Smith MF, Buffin JT. Click Evoked Otoacoustic Emissions Compared with Brain Stem Electric Response. *Archives of Disease in Childhood* 1989; 64: 1105-1111
53. Lonsbory-Martin BL, Martin G. The Clinical Utility of Distortion Product Otoacoustic Emissions. *Ear and Hearing*. 11,2. 1990: 144-154
54. Bonfils P, Avan P. Distortion Product Otoacoustic Emissions Values for Clinical Use. *Acta Otolaryngol Head Neck Surg*. Vol 118; Oct. 1992: 1069-1076

55. Lonsbory-Martin BL, Harris FB, Stagner BB, Hawkins MD; Martin GK. Distortion Product Otoacoustic Emissions in Human 2. Relations to Acoustic Immitance and Stimulus Frequency and Spontaneous Emissions in Normally Hearing Subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 99: 1990: 15-29
56. Lonsbory-Martin BL, Martin G. The Clinical Utility of Distortion Product Otoacoustic Emissions. *Ear and Hearing*. 11,2.1990: 144-154
57. Larsen H, Angelborg C, Hultcrantz E. The effect of Glycerol on Cochlear Blood Flow. *Arch Otolaryngol* 1981; 44: 101-107
58. Kemp DT, Brown AM. Ear Canal Acoustic and Round Window Electrical Correlates of $2f_1-f_2$ Generated in the Cochlea. *Hear Res*. 1984; 13: 39-46
59. Whitehead M, Lonsbory-Martin BL, Martin G. Evidence for Two Discrete Sources of $2f_1-f_2$ Distortion Product Otoacoustic Emissions in rabbit. I. Differential Dependence on Stimulus Parameters. *J Acoust Soc Am*. 1992; 91: 1587-1607
60. Akyıldız N. İşitme Fonksiyonunun Değerlendirilmesi. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 1998; 1.cilt: 143-197
61. Apaydın F, Ege Y, Günhan Ö, Bilgen V. Otoakustik Emisyonlarda İlk Uygulamalarımız. *Türk Otolaringoloji Arşivi* 33, 1995: 267-272
62. Fabiani. Evoked Otoacoustic Emissions in the study of adult sensorineural hearing loss. *British Journal of Audiology*, 27; 1993. 131-137
63. Kileny PR, Zwolan TA. Diagnostic and Rehabilitative Audiology. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE. *Otolaryngology Head&neck Surgery*. Mosby-Year Book, 1998; 4: 2875-2893
64. O'neal J, Finitzo T, Littman TA. Neonatal Hearing Screening: Follow-up and Diagnosis. In Roeser, Valente, Hosford-dunn. *Audiology: Diagnosis*. Thieme Medical Publishers, Inc., New York. 2000: 527-544
65. Loriaux DL, McDonald WJ. Adrenal Insufficiency. Eds.: DeGroot LJ, Jameson JL. *Endocrinology*. 4. Edition, Saunders Company, Philadelphia, 2001; Vol 2: 1683-1690

66. Guyton AC, Hall JE. Medical Physiology Eds: Çavuşoğlu H, Yeğen B, Aydın Z, Alican İ. Tıbbi Fizyoloji. 10. Basım. Nobel tıp Kitabevi, Kasım 2001: 836-883
67. Chandrasekhar SS, Rubinstein RY, Kwartler JA, Gatz M, Connely PE, Huang E, Baredes S. Dexamethasone pharmacokinetics in the inner ear: Comparison of route of administration and use of facilitating agents. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;122(4):521-528
68. Martindale The Extra Pharmacopoeia. Royal Pharmaceutical Society, Thirty-First Ed London; 1996: 924-925
69. Ward A, Clissold P. Pentoxifylline: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and its Therapeutic Efficacy, Drugs, 1997; 34: 50-97
70. Hawkins ES, Ribeiro HA. Pentoxifylline Review. J. Am. Pediatr. Med. Assoc. 1987; 77: 645-647
71. Schroer RH. Antithrombic Potential of Pentoxifylline A hemorheologically Active Drug, Angiology, June, 1985: 387-398
72. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. Cilt 2, 3. Baskı Hacettepe Yayınları 1985; 2: 1079-2, 1382-3
73. Lamm K, Arnold W. The effect of Blood Flow Promoting Drugs on Cochlear Blood Flow, Perilymphatic PO₂ and Auditory Function in the Normal and Noise – Damaged hypoxic and ischemic Guinea Pig Inner Ear. Hearing Research 2000; 144: 199-219
74. Arnold M, Rasinger GA, Turk R. Changes in the Clinical Picture of Sudden Hearing Loss and its Therapy Over the Last 20 Years. Laryngol Rhinol Otol 1983; 62: 402-404
75. Gananca MM, Albernaz PLM, Caovilla MM. Controlled Clinical Trial of Pentoxifylline Versus Cinnarizine in the Treatment of Labyrinthine Disorders. Pharmatherapeutica 1988; 5: 170-178

76. Coleman JKM, Quirk WS, dengerink MA. Pentoxifylline Increases Cochlear Blood Flow While Decreasing Blood Pressure in Guinea Pigs. *Hearing Research* 1990; 47: 169-174
77. Khvoles R, Freeman S, Sohmer H. Effect of Temperature on the Transient Evoked Otoacoustic Emissions and Distortion Product Otoacoustic Emissions in Rats. *Audiol Neurotol.* 1998; 3: 349-360
78. Khvoles R, Freeman S, Sohmer H. Transient Evoked Otoacoustic Emissions in Laboratory Animals. *Audiology.* 1999;38: 121-126
79. 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
80. Latoni J, Shivapuja B, Seiadman MD, Quirk WS. Pentoxifylline Maintains Cochlear Microcirculation and Attenuates Temporary Threshold Shifts Following Acoustic Overstimulation . *Acta Otolaryngol* 1996; 116: 388-394
81. Arnold DJ, Losbury-Martin B, Martin GK. High-frequency Hearing Influences Lower-frequency Distortion-Product Otoacoustic Emissions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery.*1999; 125: 215-222
82. Schweinfurt JM, Cocace AT. Coclear Ischemia Included By Circulating Iron Particles under Magnetic Control: On Animal Model for Sudden Hearing Loss. *Am J. Otol* 2000; 21: 636-640
83. Sillman JS, La Rovere MJ, nuttrall. Lawrence Recent Advances in Cochlear Blood Flow Measurements. *Ann Otol Rhinolaryngol* 1998; 97: 1-8
84. Pirodda A, Saqgese D, Ferri GG. The Role of Hypertension in the Pathogenesis of Sudden Hearing Loss. *Audiology* 1997; 36: 98-108
85. Lamm K, Arnold W. Successfull Treatmant of Noise-Induced Cochlear Isckemia, Hipoxia and Hearing Nose Loss. *Annals New York Academy of Sciences* 1999; 28: 233-248

86. Mattox DE. Medical Management of sudden hearing Loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1980; 80: 111-113
87. Nadol J, Wilson W. Treatment of Sudden Hearing Loss is Illogical. In *Controversy in Otolaryngology*. Edited by JB Snow. Philadelphia 1980; 23-32
88. Michel O, Jahns T. The Stennert Antiphlogistic-Rheologic Infusion Schema in Treatment of Cochleovestibular Disorders. *HND* 2000; 48: 182-188
89. Cole RR, Jahrsdoerfer RA. Sudden Hearing Loss. An Update *Am J Otol* 1988; 9: 211-215
90. Ohinata V, Makimota K, Takahashii H. Effects of Pentoxifylline and Nitroprusside on Guinea Pig Cochlear Blood Flow in Relationship to Various Hemotocrit Values. *Ear Arch Otorhinolaryngol* 1996; 253: 345-350
91. Art MA. Sudden Sensorineural Hearing Loss. In Cummings, Fredrickson, Harker, Krause; Richardson Schuller. *Otolaryngol Head Neck Surg Volume Four*. Third Edition Mosby-Year Book Missouri 1998: 148: 2923-2929
92. Weinaug P. Spontaneous Remission in Sudden Deafness. *HNO* 1984; 32: 346-351
93. Wilkins SA, Mattox DE, Lyles A. Evaluation of a Shotgun Regimen for Sudden Hearing Loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1987; 97: 474-480
94. Probst R, Tschoop K, Ludin E. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Dextran/Pentoxifylline Mediation in Acute Acoustic Trauma and Sudden Hearing Loss. *Acta Otolaryngol* 1992; 435-443
95. Leong MK, Loh KK. Prognostic Factors in Idiopathic Sudden Hearing Loss. *Ann Acta Med.* 1991; 20: 624-627
96. Lacosta JL, Sanchez GL, Infante JC. Sudden Deafness. Experience at Our Hospital. *Acta Otorhinolaryngol* 1998; 49: 189-193