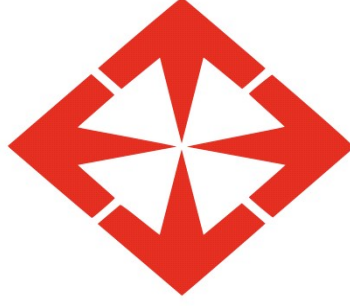




T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI
ODYOLOJİ, KONUŞMA ve SES BOZUKLUKLARI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**AŞIRI HİDRASYON ve DEHİDRASYONUN ORTA KULAK REZONANS
FREKANSI ve İÇ KULAK DİSTORSİYON ÜRÜNÜ OTOAKUSTİK EMİSYON
DEĞERLERİNE ETKİSİ: HAYVAN MODELİ**

Hale HANÇER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA, 2016



T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

ODYOLOJİ, KONUŞMA ve SES BOZUKLUKLARI

YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**AŞIRI HİDRASYON ve DEHİDRASYONUN ORTA KULAK REZONANS
FREKANSI ve İÇ KULAK DİSTORSİYON ÜRÜNÜ OTOAKUSTİK EMİSYON
DEĞERLERİNE ETKİSİ: HAYVAN MODELİ**

Hale HANÇER

TEZ DANIŞMANI:

Prof. Dr. Selim S. ERBEK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA, 2016

T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Odyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Hale Hançer tarafından yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05/09/2016

Tez Konusu: “Aşırı Hidrasyon Dehidrasyonun Orta Kulak Rezonans Frekansı ve İç Kulak Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Değerlerine Etkisi”

TEZ DANIŞMANI: **Prof. Dr. Selim S. ERBEK**

TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ

Prof. Dr. Levent N. Özlüoğlu

Prof. Dr. Selim S. Erbek

Doç. Dr. Didem Türkyılmaz

Başkent Üniversitesi

Başkent Üniversitesi

Hacettepe Üniversitesi

ONAY: Bu tez, Başkent Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunun 03. / 03. / 2016 tarih ve ...133... Karar Sayısı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Rengin ERDAL
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim sırasında akademik ve kişisel gelişimime önemli katkılarda bulunan, eğitim sürecimde bilimsel ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz anabilim dalı bölüm başkanımız Prof. Dr. Levent N. ÖZLÜOĞLU' na,

Yüksek lisans eğitimim sırasında akademik ve manevi desteğini esirgemeyen, tez çalışmam sürecinde tez danışmanlığımı üstlenen, bana sabır gösteren ve en az benim kadar emek gösteren, değerli bilgilerinden faydalandığım, manevi olarak da bana hep destek olan ve çalışmaktan çok keyif aldığım değerli hocam, Başkent Üniversitesi KBB anabilim dalı öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Selim S. ERBEK' e,

Yüksek lisans eğitimimin başından itibaren her konuda rahatlıkla ulaşip danıştığım, büyük desteklerini gördüğüm ve engin tecrübelerinden faydalandığım, bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen, yaşanan olumsuz durumlarda bana yol gösteren ve tez sürecinde bana çok yardımcı dokunan değerli hocam Başkent Üniversitesi KBB Ana Bilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. H. Seyra ERBEK' e,

Yüksek lisans eğitimim sırasında tüm mesleki bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, çalışma disiplinine hayran kaldığım ve öğrencisi olma onurunu taşıdığım değerli hocam Başkent Üniversitesi SBF Odyoloji Bölümü bölüm başkanı Sayın Prof. Dr. Ayşe Gül GÜVEN' e,

Tez döneminde bana yardımcı olan, bilimsel katkılarından ve desteğinden dolayı Başkent Üniversitesi KBB Anabilim Dalı Odyoloji, Konuşma, Ses Bozuklukları Uzmanı Belde ÇULHAOĞLU' na ve bana her türlü laboratuvar imkanını sağlayan, Başkent Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı' ndan Ecz. Ayşegül HABERAL' a ve biyokimya laboratuvarı çalışanlarına,

Yüksek lisans eğitimim için her türlü imkanı ve koşulu sağlayan eşim Mehmet Zafer Hançer'e, annem Güzide ERDOĞAN' a, hayatımdaki, yüksek lisans eğitimimdeki motivasyon kaynağım biricik oğlum Doruk HANÇER' e, beraber çalıştığım, güldüğüm, dedikodu yaptığım, tartıştığım, eğitimim boyunca hep yanımda olan The Last Ozalit grubunun değerli üyelerine sonsuz teşekkürler.

ÖZET

HANÇER, Hale. Aşırı Hidrasyon ve Dehidrasyonun Orta Kulak Rezonans Frekansı ve İç Kulak Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Değerlerine Etkisi: Hayvan Modeli

AMAÇ: İnsan vücudunun en önemli bileşimi olan su ve onun içeriği, vücuttaki dokuların ve hücrelerin işlevlerini yerine getirebilmesi için hayati öneme sahiptir. Bu çalışmanın amacı dehidrate ve aşırı hidrate edilen ratların orta kulak ve iç kulak akustik özelliklerinde oluşacak değişimlerin multifrekans timpanometri (MFT) ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) ile değerlendirmektir.

GEREÇ- YÖNTEM: Çalışmamız, 24 adet erkek cinsiyette Sprague Dawey cinsi rat üzerinde yapılmıştır. Ratların genel anestezi altında otoskopik muayeneleri yapıldıktan sonra, kan örnekleri alınmış, kiloları, multifrekans timpanometri ile orta kulak rezonans frekansı değerleri ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon değerleri ölçülmüştür. Daha sonra ratlar dehidrasyon grubu, aşırı hidrasyon grubu ve kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. 72 saat sonra tüm ölçümler tekrarlanarak sonuçlar karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Kilo ve osmolaritenin ilk ölçümlerinde gruplar arası istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Sıvı alımı değişikliği sonrası dehidrasyon grubunda ve aşırı hidrasyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olurken ($p< 0,05$), kontrol grubunda anlamlı bir değişiklik olmamıştır ($p> 0,05$). Aşırı hidrasyon grubunda orta kulak rezonans frekansı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken ($p= 0,003$), dehidrasyon ve kontrol grubunda anlamlı bir değişiklik olmamıştır ($p> 0,05$). DPOAE SNR (dB) değerlerinde ise dehidrasyon grubu ve kontrol grubunda anlamlı bir değişim olmazken, aşırı hidrasyon grubunun 4004 Hz, 7998 Hz ve 9854 Hz frekanslarındaki dB değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p< 0,05$).

SONUÇ: Bu çalışmanın sonuçları ratlarda oluşturulan aşırı hidrasyonun orta kulak rezonans frekansı ve DPOAE değerlerinde değişiklik yapabileceğini göstermiştir. Vücut sıvı alımının orta ve iç kulak fonksiyonları üzerine etkilerini değerlendiren çalışmalara devam edilmesi uygundur.

Anahtar Kelimeler; Dehidrasyon, aşırı hidrasyon, osmolarite, orta kulak, multifrekans timpanometri, iç kulak, otoakustik emisyonlar

Çalışmamız, Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı (DA16/27) alınarak Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The most important component of human body is water and its ingredients, and these play a vital role for tissues and cells to function properly. This research attempts to determine the changes by using multi frequency tympanometry (MFT) and distortion product otoacoustic emissions (DPOAE) in middle ear and inner ear acoustic properties of the rats which were exposed to dehydration and over-hydration.

METHOD: This research had been conducted on 24 male Sprague Dawey rats. Rats under general anesthesia has gone through otoscopic examination, following that, blood samples of the rats has been taken, their weights have been recorded, middle ear resonance frequency and distortion product otoacoustic emissions of the rats have been measured by using multi-frequency tympanometry and DPOAE. After the procedure, the rats have been divided into three groups: (1) Dehydration group, (2) Over-hydration group, and (3) Control group. The same measurements have been redone after 72 hours.

RESULTS: There has been no statistical significance considering weight and osmolarity ($p>0,05$). Following the body fluid intake (over-hydration)/ dehydration, it has been observed that while both dehydration and over-hydration groups shown a significant change ($p<0,05$), the control group did not show significance ($p>0,05$). In addition, the middle ear resonance frequency values of the over-hydration group has been increased significantly ($p>0,0003$), however, in dehydration and control groups, such changes has not been detected ($p>0,05$). Similarly, while DPOAE SNR (dB) values of the dehydration and control groups have not shown any significant change, the over-hydration group has shown statistical significance considering the dB changes at 4004 Hz, 7998 Hz, and 9854 Hz frequencies ($p<0,05$).

RESULTS: This study shows that over-hydrating the rats can cause changes in middle ear resonance frequency and DPOAE values of the rats. There should be more studies on how fluid intake affects the middle and inner ear functions.

Key Words: Dehydration, over-hydration, osmolarity, middle ear, multi frequency tympanometry, inner ear, otoacoustic emissions

This study has been conducted at Baskent University Animal Testing Lab with research ethics committee approval by the Baskent University Animal Experiments Ethical Committee.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
TABLolar DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Orta Kulak Anatomisi.....	3
2.1.1. Kulak zarı (Timpanik membran).....	4
2.1.2. Orta kulak kavitesi.....	4
2.1.3. Kemikçik zincir.....	4
2.1.3.1. Malleus.....	5
2.1.3.2. İnkus.....	5
2.1.3.3. Stapes.....	5
2.1.4. Eustachi tüpü.....	5
2.1.5. Kaslar ve ligamentler.....	5
2.1.5.1. Musculus stapedius (Stapes kası).....	6
2.1.5.2. Musculus tensör timpani.....	6

2.1.5.3. Ligamentler.....	6
2.2. İç Kulak Anatomisi.....	6
2.2.1. Kemik labirent.....	6
2.2.1.1. Vestibül.....	7
2.2.1.2. Semisirküler kanallar.....	7
2.2.1.3. Koklea.....	7
2.2.2. Zar labirent.....	8
2.2.2.1. Korti organı.....	8
2.2.3. İç kulak sıvıları.....	8
2.2.4. İç kulağın damarları.....	9
2.2.5. İç kulağın sinirleri.....	9
2.3. Rat Kulağı Anatomisi.....	9
2.3.1. Orta kulak.....	9
2.3.2. İç kulak.....	10
2.4. Multifrekans Timpanometri.....	12
2.4.1. İmmittansmetri.....	12
2.4.2. Timpanometri.....	14
2.4.2.1. Timpanometri eğrileri.....	14
2.4.2.2. Timpanometrinin kullanımı.....	16
2.4.3. Multifrekans Timpanometri.....	17
2.4.3.1. Rezonans frekansı.....	17
2.4.3.2. Çalışma prensibi.....	18
2.5. Otoakustik Emisyonlar.....	18

2.5.1. Spontan otoakustik emisyonlar.....	19
2.5.2. Uyarılmış (Evoked) otoakustik emisyonlar.....	19
2.5.2.1. Transient evoked otoakustik emisyonlar (TEOAE)...	19
2.5.2.2. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (DPOAE)..	20
2.5.2.3. Stimulus frekans otoakustik emisyonlar (SFOAE)...	20
2.6. Dehidrasyon ve Aşırı Hidrasyon (Overhidrasyon).....	21
3. GEREÇ- YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	44
7. KAYNAKLAR.....	46

KISALTMALAR

ANSI	: American National Standart Institue
Ba	: Akustik Suspendans
cc	:Kübik Santimetre
daPa	:Daka Paskal
dB	: Desibel
DPOAE	: Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar
DTH	:Dış Tüylü Hücreler
Ga	: Akustik Kondüktans
GSİ 2	: Grason Stadler Tymptar Version 2
Hz	: Hertz
mEg/L	: Miliequivalent(miliekivalen)
MFT	: Multifrekans Timpanometri
mM	:Mili Mol
OAE	: Otoakustik Emsiyon
Ra	: Akustik Empedans
SFOAE	:Stimulus Frekans Otoakustik Emisyon
SNR	: Sinyal- Gürültü Oranı
SOAE	: Spontan Otoakustik Emisyon
SPL	: Ses Basınç Düzeyi
TEOAE	: Anlık Uyarılmış Otoakustik Emisyon
Ya	: Akustik Admitans

X_a : Akustik Reaktans

μl :Mikrolitre



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Orta Kulak Anatomisi.....	3
Şekil 2.2. İç Kulak Anatomisi.....	8
Şekil 2.3. Ratların İç Kulak kesitleri.....	12
Şekil 2.4. Timpanometri Eğrileri.....	16
Şekil 3.1. The Advanced ® Model 3320 Micro- Osmometer	25
Şekil 3.2. GSI (Grason-Stadler Inc.) Tymstar Middle Ear Analyzer Version 2.....	26
Şekil 3.3. Ratlarda Prob Yerleşimi.....	27
Şekil 3.4. Bir Ratın Multifrekans Çıktısı.....	29
Şekil 3.5. Bir Ratın DPOAE Değerleri.....	30
Şekil 4.1. Deney Gruplarının Frekanslara Göre İlk Ölçüm DPOAE SNR(dB) Değerleri.....	35

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 4. 1. Deney Gruplarının İlk Ölçüm Kilo ve Osmolarite Değerleri.....	31
Tablo 4.2. Deney Gruplarının Son Ölçüm Kilo ve Osmolarite Değerleri.....	32
Tablo 4.3. Deney Gruplarının İlk ve Son Ölçüm Kilo ve Osmolarite Değerleri.....	32
Tablo 4.4. Deney Gruplarının İlk Ölçüm Orta Kulak Rezonans Frekansları.....	33
Tablo 4.5. Deney Gruplarının Son Ölçüm Orta Kulak Rezonans Frekansları.....	33
Tablo 4.6. Deney Gruplarının İlk ve Son Ölçüm Orta Kulak Rezonans Frekansları.....	34
Tablo 4.7. Dehidrasyon Grubunun İlk ve Son Ölçüm DPOAE Değerlerinin Frekanslara Göre Dağılımı.....	36
Tablo 4.8. Aşırı Hidrasyon Grubunun İlk ve Son Ölçüm DPOAE Değerlerinin Frekanslara Göre Dağılımı.....	36
Tablo 4.9. Kontrol Grubunun İlk ve Son Ölçüm DPOAE Değerlerinin Frekanslara Göre Dağılımı.....	37

1. GİRİŞ

Kulağın işlevsel olarak faaliyet göstermesinde organların sağlıklı bir ortamda olması gereklidir. Suyun ve içeriğinin vücuttaki dokularda ve hücrelerde fonksiyonlarını sağlayabilmesi için hayati bir önemi bulunmaktadır (1). Su kaybı ile oluşan dehidrasyon kan ve plazma hacminde azalmaya, hematokriteye, plazma osmolaritesinde artmaya ve kırmızı kan hücrelerinin agregasyonunda artışa yol açar (2). Sıvı alımının çok aşırı olduğu veya böbrekler tarafından yetersiz atıldığı koşullarda ise, ağır hiponatremiye, su zehirlenmesine, konvülsiyona ve bazen ölüme neden olabilmektedir (3).

Orta kulak; nazofarenks, hava kavitesi ve iç kulakla bağlantılı bir yapıdır (4) ve kulak zarı, orta kulak kavitesi, kemikçik zincir, Eastachi tüpü, 2 kas ve 4 ligamentten oluşmaktadır (5). İç kulak ise, işitme organı (koklea) ve denge organından meydana gelmektedir. Kokleada 3 tane içinde sıvı olan tüp bulunmaktadır. İç kulaktaki dış titreşim tüylü hücreler, sıvı bir ortam olan endolenfte bulunurlar. Endolenf yapımında stria vaskülarisin rol aldığı düşünülmektedir. K⁺ dan zengin (K⁺ 140-160mEq/L), Na⁺ dan fakirdir. (Na⁺ 12-16 mEq/L) (6). İçerisinde bulundukları ortamın hidromekanik özelliklerinin stereosilyaların hareketini, yani dış titreşim tüylü hücrelerin fonksiyonlarını ne şekilde etkilediği ise merak konusudur (7). Bununla birlikte dış titreşim tüylü hücrelerin vibromekanik yünden otoakustik emisyon üretiminde rol aldığı ve koklear efferent sisteminin büyük bölümünün bu tip işitme duyu hücrelerini innerve ettiği düşünülmektedir (8).

Timpanometri, dış kulak kanalındaki hava basıncının değiştirilmesiyle akustik immitansın dinamik ölçümü olarak tanımlanmıştır. Alçak frekanslı timpanometri, orta kulak fonksiyonlarına dair çok önemli bilgiler sunar ancak bazı yetersizlikleri de mevcuttur (9). Multifrekans timpanometri ise 226 Hz ile 2000 Hz arasında değişiklik probe tonlar ile elde edilen timpanogramların analizini sağlayan bir yöntemdir. Bu yöntemde yüksek frekanslı probe tonlar orta kulak sisteminin sertlik etkisini artıran patolojilerin saptanmasında oldukça değerlidir. Bu anlamda orta kulak patolojilerinin

ayırıcı tanısında multifrekans timpanometrinin ayırıcı tanı değeri önem kazanmaktadır (10). Multifrekans timpanometrinin en önemli parametrelerinden biri de rezonans frekansıdır. Rezonans frekansı, toplam suseptans (Ba) değerinin sıfıra eşit olduğu ve sistemin doğal frekansında titreştiği frekanstır. Orta kulak rezonans frekansı, belli patolojilerin varlığında, sağlıklı kulaklara nazaran daha aşağı veya yukarı değerlerde saptanabilir (11).

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (DPOAE), sabit frekans ve şiddette iki saf ses verilerek saptanırlar(12). DPOAE normal koklear çalışma şartlarında iki ton uyarının kokleada farklı iki ilerleyen dalga oluşturmaya ve bunların üst üste bindiği koklea bölgelerinde otoakustik emisyonlar ortaya çıkmasına bağlıdır. Bu özellik DPOAE'nin kokleadan frekansa özgü bilgi vermesini sağlar (13). DPOAE presinaptik işitme fonksiyonunun değerlendirilmesinde invaziv olmayan, hızlı ve ucuz bir ölçüm yöntemidir (14).

Endolenfin osmolaritesi, volümü ve basıncı ile ilgili fiziksel düzenlemesinde, iç kulakla ilgili bazı hastalıkların lokal ve genel modifikasyonları çok önemli olmasına rağmen, günümüzde oldukça sınırlı bilgiler bulunmaktadır. Bu çalışmada ratlarda dehidrasyon ve aşırı hidrasyonu takiben oluşan osmolarite değişimlerinin orta kulak rezonans frekansı ve iç kulak DPOAE değerleri sunulmuştur.

Bu çalışmanın amacı literatürde var olan yetersizlikleri göz önünde bulundurarak; dehidrate ve aşırı hidrate edilen ratların orta kulak ve iç kulak akustik özelliklerinde oluşacak değişimlerin rezonans frekansı ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) ile değerlendirmektir.

Ho: Vücut sıvı alımındaki değişiklikler orta ve iç kulak akustik özelliklerinde değişime neden olmaz.

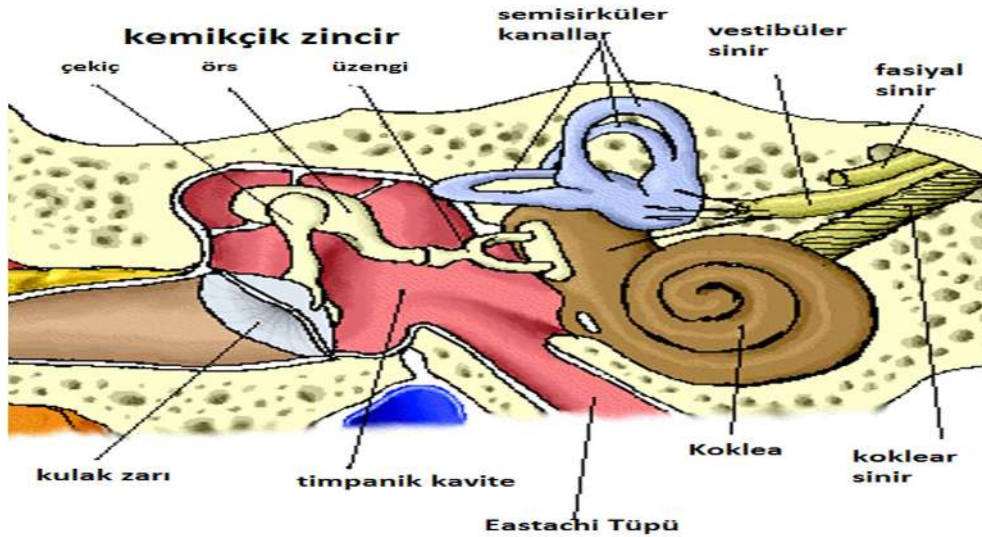
H1: Vücut sıvı alımındaki değişiklikler orta ve iç kulak akustik özelliklerinde değişime neden olur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Orta Kulak Anatomisi

Orta kulak, temporal kemikte timpanik membran ile iç kulak arasında, yüzeyi mukoza, ortalama 0.5 cm hacminde, içinde hava bulunan bir kemik boşluktur (15). Orta kulak, nazofarenksle, hava kavitesiyle, iç kulak ile bağlantılıdır (16). Orta kulağın medialinde promontorium, inferiorunda jugular bulbus, lateralinde timpanik membran, posteriorunda mastoid hava hücreleri, superiorunda tegmen timpani, anteriorunda internal karotid arter ve Eustachi tüpü bulunan 6 yüzeyi vardır (4).

Orta kulak; kulak zarı, orta kulak kavitesi, kemikçik zincir, Eustachi tüpü, 2 kas ve 4 ligamentten oluşmaktadır(5). (Şekil 2.1.)



Şekil 2.1. Orta Kulak Anatomisi

2.1.1. Kulak zarı (Timpanik membran):

Dış kulaktan gelen ses dalgalarını karşılayan, dış ve orta kulağı birbirinden ayıran oval ve katmanlı bir yapıdır. Timpanik membran, kemikçik zincirdeki malleusun lateral kısmı ile temas halindedir. Ortalama olarak uzunluğu 9-10 mm, genişliği 8-9 mm, kalınlığı ise 0.1 mm' dir (15). Timpanik membranın üst bölümüne pars flaksida, alt bölümüne pars tensa, medial apeksindeki çıkıntıya da umbro adı verilir (17). Membranın üstündeki gevşeklik ise pars flaksidadır. Otoskop ışığını yansıtan bölüm ışık konisi (light reflex) olarak adlandırılır (5). Pars tensanın kenarlarındaki liflerin kalınlaşması ile fibroz anulus oluşmaktadır (17).

2.1.2 Orta kulak kavitesi:

Orta kulak kavitesi altı anatomik bölgeye ayrılmaktadır:

Hipotimpanum: Timpanik membran ile sulkus timpanikus altındadır.

Attik: Timpanik membran ile fasiyal sinirin timpanik parçası üstündedir.

Antrum: Attığın arkasında bulunur.

Mezotimpanum: Timpanik membranın medialinde yer alır.

Mastoid Seluler Yapı: Timpan boşluğu yapılarıdır.

Aditus ad Antrum: Atikten antruma uzanır (18).

2.1.3 Kemikçik zincir:

Orta kulak kavitesinde, az oynayan eklemler yapan ve akustik enerjiyi kulak zarından iç kulağa iletmekle görevli, büyükten küçüğe ve dıştan içe doğru bakıldığında malleus (çekiç), inkus (örs), stapesten (üzengi) oluşan üç adet küçük kemiktir (19).

2.1.3.1.Malleus: Lateralde bulunan, kemikçik zincir içerisindeki en büyük kemiktir. Uzunluğu 8-9 mm, ağırlığı ise 23 mg' dır. Uzunluğunun 1/3' ünü manibrium oluşturur ve zarı içeriye doğru çekmektedir (20). Baş bölgesi inkus ile, anterior ve lateral çıkıntıları ligamanlarla tutunur (21).

2.1.3.2.İnkus: Kemikçik zincirin medialinde, ortalama 27 mg ağırlığındadır. Gövde kısmı malleus ile lentikuler prosesi ise stapesle eklem yapar. Kısa prosesi ise ligamentler ile desteklenir (22).

2.1.3.3.Stapes: Yaklaşık 2.5 mg ağırlığındadır ve vücudun en küçük kemiği olarak bilinmektedir. Bir baş, iki bacak ve bir boyundan oluşmaktadır. Oval pencere üzerine oturmuştur. Tabanın orta kulak yüzü düz iken, vestibüler yüzü konkavdır (23).

2.1.4. Eustachi tüpü:

Kulak zarının iyi titreşebilmesi için kulak zarının ön ve arka tarafındaki hava basıncının eşit olması gerekmektedir ve bunu Eustachi tüpü sağlamaktadır. Ayrıca Eustachi tüpü orta kulaktaki salgıların dışarı atılmasını ve orta kulağı korumayı sağlamaktadır (24). Eustachi tüpü hafif kıvrımlı şekliyle üst 1/3' lük kısmı kemikten, 2/3' lük kısmı ise kıkırdak yapıdan oluşmaktadır. Tüpün en dar kısmına ise isthmus adı verilir (25).

Doğumda horizontal olan bu yapı büyüme ile birlikte yaklaşık 45 derecelik bir açı yapacak konuma gelir. Yenidoğanlarda 17-18 mm. iken, yetişkinlerde 35 mm. civarında bir uzunluğa ulaşır (17). Kıkırdak kısım 24- 25 mm. uzunluğundadır. Eustachi tüpü, M. Tensör Veli Palatini, M. Elevator Veli Palatini ve M. Salpingo Pharyngien kasları ile ilişki gösterir. Boruyu örten mukoza, solunum yolları mukozasıdır (26).

2.1.5. Kas ve ligamentler:

Orta kulakta iki kas ve dört ligament bulunur:

2.1.5.1.Musculus stapedius (Stapes kası): Ortalama uzunluğu 6 mm.' dir ve stapes kemikçiğine tutunur. Stapes kası, kemikçiğin posteriora çekilmesini sağlar (27) ve yüksek şiddetteki seslerin iç kulağa geçişini önler (28). Özel bir kanal olan Eminentia pyramidarum içinde bulunur, fasiyal sinirin dalları ile innerve olur (27). Stapes kası, insan vücudunun en küçük çizgili kasıdır (29).

2.1.5.2.Musculus tensör timpani: Ortalama 25 mm. uzunluğundadır. Trigeminal sinirin medial pterigoid kasa giden dalı ile innerve olur (27). Görevi; manibrumu içe ve arkaya doğru çekerek kulak zarını tespit etmektir (28).

2.1.5.3.Ligamentler: Kemikçik zincirde yer alan dört ligamentin iki tanesi malleusa, 2 tanesi ise inkusa tutunur. Malleusun superior ligamenti epitimpanik çıkıntıyla malleusun başını, malleusun anterior ligamenti malleusun boynunu, inkusun posterior ligamenti inkusun kısa prosesini, inkusun superior ligamenti epitimpanik çıkıntıya tutunur (30).

2.2. İç Kulak Anatomisi

İç kulak, işitme ve denge ile ilgili alıcıları olan, temporal kemiğin petröz kısmına yerleşen bölümdür (31). Genel olarak bakıldığında kemik ve zar labirent olmak üzere iki kısımdan oluşur (32):

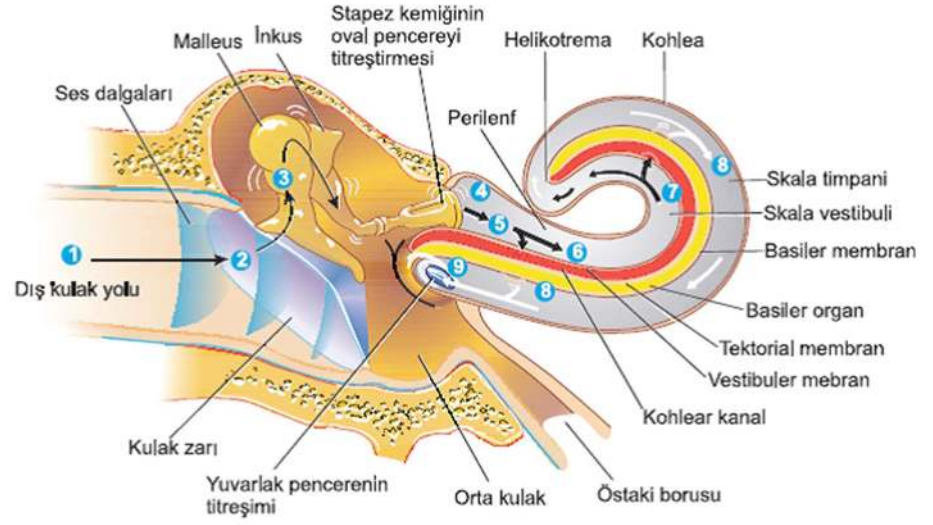
2.2.1. Kemik labirent:

Otik kapsül dokusundan oluşur ve içinde zar labirenti barındırır. Kemik labirent birbiriyle devamlılık gösteren vestibül, semisirküler kanal ve koklea olmak üzere üç parçadan oluşur. Bu kemik yapılardan ilk ikisi ise vestibüler organın yerleşim yeridir (33).

2.2.1.1. Vestibül: Düzensiz ovoid kavitede, 4 mm çapındadır. Dış duvarı yuvarlak ve oval pencereye, ön duvarı kokleaya komşudur, ön duvarı ise semisirküler kanal ile birleşir (34).

2.2.1.2.Semisirküler kanallar: Vestibülün posteriorunda üç adet semisirküler kanal bulunur. Bunlar anterior (superior), posterior (inferior), lateral (horizontal) kanallar olarak isimlendirilir. Her semisirküler kanalın ön ucunda ampulla ismi verilen şişlikler bulunmaktadır (35).

2.2.1.3.Koklea: Modiolus adı verilen koni şeklindeki bir yapı etrafında 2.5 defa dolanan bir kanaldır. Kokleanın modiolus, kanalis spiralis koklea, lamina spiralis ossea olmak üzere üç parçası vardır. Modiolus, kokleanın eksenini oluşturur ve sekizinci kranial sinirin lifleri içindeki ince kanallardan geçer. Kanalis spiralis koklea, modiolusun etrafında 2.5 defa dolaşır ve kapalı bir uçla sonlanır. Lamina spiralis ossea, kanalis spiralis koklea içinde spiral şeklinde dolanarak onu ikiye ayırır. Üst kısmına skala vestibüli, alt kısmına ise skala timpani ismi verilir. Bu iki kısım kokleanın helikotrema adı verilen tepesinde birleşirler. Lamina spiralis osseanın serbest kenarı ile kanalis spiralis kokleanın dış yan duvarı arasında basiler lamina adı verilen bir zar bulunur. Bu zar üzerinde de korti organı adı verilen işitme organı bulunur (8). (Şekil 2.2)



Şekil 2.2. İç Kulak Anatomisi

2.2.2. Zar labirent (Membranöz labirent):

Kemik labirentin içinde, duvarları zarımsı yapıda bulunan zar labirent vardır. Vestibüler uç organlar, esas olarak zar labirent tarafından oluşurlar (28). Zar labirent yedi parçadan oluşmaktadır (36). Bunlar; utrikül, sakkül, duktus semisirkularis, duktus endolenfatikus, duktus perilenfatikus, duktus koklearis ve korti organıdır.

2.2.2.1.Korti organı: Korti organı, tektorial membran ile temas halindedir, destek ve tüylü hücrelerden oluşmaktadır. Tüylü hücreler ise dış tüylü hücreler ve iç tüylü hücreler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Tüylü hücrelerin yaklaşık olarak % 80' ini dış tüylü hücreler oluşturmakla birlikte birisi iç tüylü hücre, üçü dış tüylü hücre olmak üzere dörtlü sıralar halinde dizilirler. Bu hücrelerin işlevi ise mekanik enerjiyi elektrik potansiyele çevirmektir. (37).

2.2.3. İç kulak sıvıları

Zar labirentin içi “endolenf”, zar labirent ile kemik labirentin arası ise “perilenf” sıvısı ile doludur. Bu sıvıların, elektrolit içerikleri ise birbirinden farklıdır. Perilenf, sodyumdan zenginken elektrolit bileşimi ekstrasellüler sıvıya benzer. Endolenfin bileşimi ise potasyumdan zenginken intrasellüler sıvıya benzer.

Her iki sıvı da dark hücreler tarafından aktif transport mekanizmasını sağlamaktadır ve endolenf ile perilenf sıvıları hiçbir zaman birbirine karışmazlar (5).

2.2.4. İç kulağın damarları

İç kulağın önemli damarları arteria labirentika ve arteria stilomastoidea’ dır. A. labirentika vestibüler ve koklear dallara ayrılarak vestibüler dalı utrikül, sakkül ve semisirküler kanalları beslerken, koklear dalı koklear bölgeleri besler. İç kulağın venöz dönüşü arterlerle birlikte giden venlerin birleşmesiyle vena labirentikayı oluşturur.

2.2.5. İç kulağın sinirleri

Bipolar afferent sinirin hücre gövdeleri spiral ganglionu oluşturur. İç kulakta Tip 1 ve Tip 2 denilen iki tür nöron bulunur. Tip 1 nöronlar miyelinlidir ve nöronların %95’ ini oluşturup iç tüylü hücrelere dağılırlar. Tip 2 nöronlar ise popülasyonun %5’ ini oluşturup dış tüylü hücrelere dağılırlar (38).

2.3. Rat Kulağı Anatomisi

2.3.1. Orta kulak:

Rat, birçok çalışmada deney hayvanı olarak kullanılmaktadır. Tercih edilmesinin nedeni çabuk üreyebilmesinin yanı sıra deney uygulama kolaylığı ve bakımının kolay olması, kısa sürede genetik açıdan benzer gruplar oluşturmaktır.

Ratların orta kulak anatomisi ile insan orta kulağının anatomik yapıları birbirine benzerdir(39). Rat orta kulak morfolojisinde iki ayırt edici özelliğin malleus, gonial bone bölgesinde timpanik anulusa yapışık olması ve malleus üzerinde orbiküler apofiz olarak bilinen geniş bir kitle olmasıdır. Ratlarda kulak zarı alanı ortalama 10 mm² kadardır (40). İnsan membranında küçük bir flaksida varken, ratlarda pars flaksida, membranın ¼ ile ⅓' ünü oluşturur.

Rat orta kulağında Eastachi tüpü horizontale yakındır, Eastachi tüpü mukozası ise goblet hücreleri ve glandlar içerir(41). Ratların Eastachi tüpü açılma basıncı insandakine benzerdir (42). Kulak zarı muayenesi otomikroskop ile kolayca yapılabilir(43). Rat orta kulağının lateralinde pars tensa, pars flaksida, medial duvarında promontoryum, yuvarlak pencere, oval pencere, stapes ve Eastachi tüpünün ağzı yerleşmiştir(42).

Rat ve insan kulağının diğer bir farkı da, ratlarda manibriumun rotasyon akışının paralel olmasıdır ve orta kulak kavitesinin bulla denilen ince kemik bir yapının içinde olmasıdır. İnsanlara göre çok önemli diğer bir farklılığı ise internal kavotis arterin seyrinde yuvarlak pencereyi tamamen örtmesidir(44).

2.3.2. İç kulak:

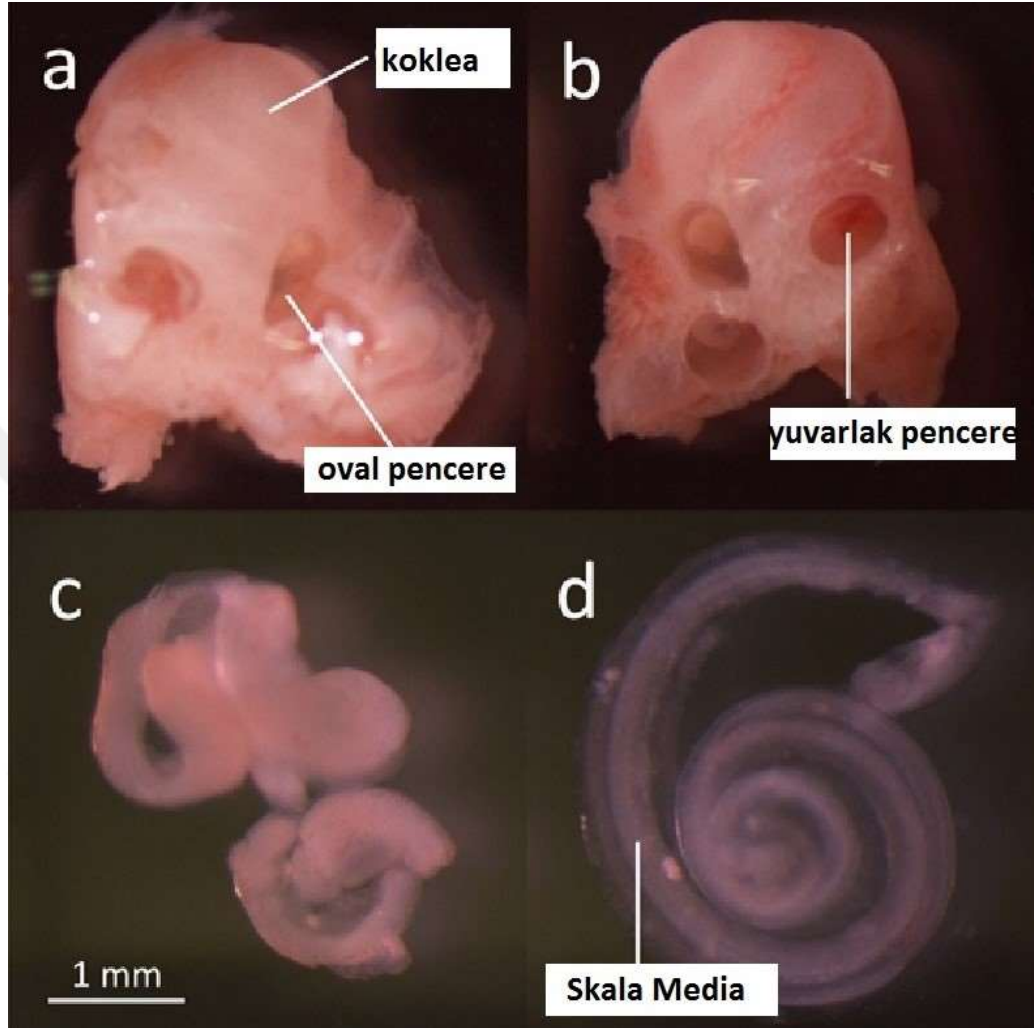
Rat kokleası dairesel olarak sagital ve horizontal düzleme yerleşiktir. Koklea tarafından yapılan dönüş sayısı 3 tam ¼ veya 4 tam ¼ olarak belirlenmiştir(39). Koklear kanalın uzunluğu ise yaklaşık 12,16 mm' dir. Kokleanın zar yapısı diğer

memeliler gibidir ve modiolusu, koklear sinir ve spiral ganglionu içerir (45). Kokleanın her bir kıvrımında korti organını saran skala media bulunur. Koklear duktus, apikalde skala vestibüliyi, bazalde skala timpaniyi böler(46).

Thorne ve ark. yaptığı bir çalışmada ratlarda skala timpani hacmini 1.04 μ l, uzunluğunu 7.24 mm, skala vestibülinin hacmini 1.59 μ l ve uzunluğunu 6.32 mm, koklear endolenf hacmini 0.39 μ l, uzunluğunu 10.42 mm bulmuştur (47).

Wit ve Ritsma ise ratlarda kokleanın kısa olması nedeniyle emisyon latanslarının kısa olacağını bildirmişlerse de distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar için bu durum söz konusu değildir. Küçük deney hayvanları olan ratlarda bile distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar alınabilmektedir (48).

Koklea üç semisirküler kanal ile orta kulakta çıkıntı yapar (49). İnsanda olduğu gibi skala vestibüli, skala media, skala timpani olmak üzere üç bölümü vardır (50). Skala vestibüli oval pencereye, skala timpani ise yuvarlak pencereye açılırken Skala media endolenf içeren apikalde sonlanır. Skala media ile skala vestibüli sınırını Reissner membranı oluşturur. Skala medianın tabanındaki bazal membran üzerinde korti organı yerleşmiştir (51). Dış ve iç falangeal hücreler ile beraber iç sütün hücreler korti organına destek görevi görürler. Dış tüylü hücrelerin lateral kısmında destek hücreleri olan Hensen hücre dizisi bulunur. Korti organının üst yüzeyini orijinini spiral lumbustan alan tektorial membran örter (52). (Şekil 2.3)



Şekil 2.3. Ratların İç Kulak Kesitleri (a ve b: Ratların iç kulaklarının sağ ve sol kısmı, c: vestibülümü, d: kokleası) (53)

2.4. Multifrekans Timpanometri

2.4.1. İmmitansmetri

İç kulakta olan basınç ve mekanik değişiklikler timpanik membran düzeyindeki kompians değişkenleriyle dolaylı olarak ortaya konmaktadır (54). 1987 yılında ANSI (American National Standart Institute) tarafından yapılan tanıma göre; immitansmetri dış kulak kanalı içindeki hava basıncının bir fonksiyon olarak dış kulak kanalındaki akustik immitansın ölçülmesi işlevidir (55).

ANSI' ya göre immitans ile ilgili terimleri özetlemek gerekirse;

Akustik immitans: Empedans ve admitansın her ikisini de ifade eden ortak bir terimdir.

Akustik empedans (R_a): Ses enerjisinin geçişinde sistemin enerji geçişine karşı oluşturduğu dirençtir.

Akustik suspentans (B_a) Sistemin kütle ve yay özelliğini gösteren mekanik-akustik unsurlarındaki geçiş kolaylığıdır.

Akustik admitans(Y_a): Ses enerjisinin akustik sistemden geçirgenliğini ifade eder.

Akustik konduktans (G_a): Sistemin direnç gösteren unsurundaki geçiş kolaylığı olarak özetlenebilir.

Akustik reaktans (X_a): Kütle reaktansı ve kompians reaktansının sayısal çokluklarının cebirsel toplamıdır (56).

Orta kulak sisteminde oluşan bir patolojide orta kulağın mekanik- akustik özelliklerinde bazı değişiklikler olduğundan immitans ölçümleri bize orta kulak fonksiyonları hakkında bilgi verir. İmmitansmetri ile orta kulak fonksiyonları hakkında bilgi sahibi olmanın yanı sıra sekizinci sinir üzerinde, fasiyal sinir fonksiyonları hakkında da bilgi sahibi olunabilmektedir (57).

İmmitansmetrik inceleme bataryasında timpanometri, östaki tüpü fonksiyon testleri, akustik refleks, refleks decay testleri yer almaktadır (58).

2.4.2. Timpanometri

Timpanometri, orta kulak fonksiyonlarının objektif ölçümüdür (4) ve tüm odyolojik test bataryasının da en temel parçalarından birisidir (59).

Timpanogram incelenirken, eğrinin pik yaptığı noktanın basınç değeri ve pik amplitüdüne göre sınıflamalar yapılır (4, 60). Buna göre timpanogram tipleri Lindan ve Jerger tarafından belirlenen ve en çok kullanılan temel tip eğrileri sınıflamışlardır (59).

2.4.2.1. Timpanometri eğrileri:

Tip A timpanogram; +50 ile -50 daPa arasında pik yapan, amplitüdü normal sınırlarda olan ve sıklıkla normal kulaklardan elde edilen eğridir.

Tip As timpanogram: +50 ile -50 daPa basınçta pik yaparken, amplitüdünün 0.3' ten düşük olduğu timpanogram eğrisidir. Otokleroz ve ossiküler fiksasyonda rastlanır.

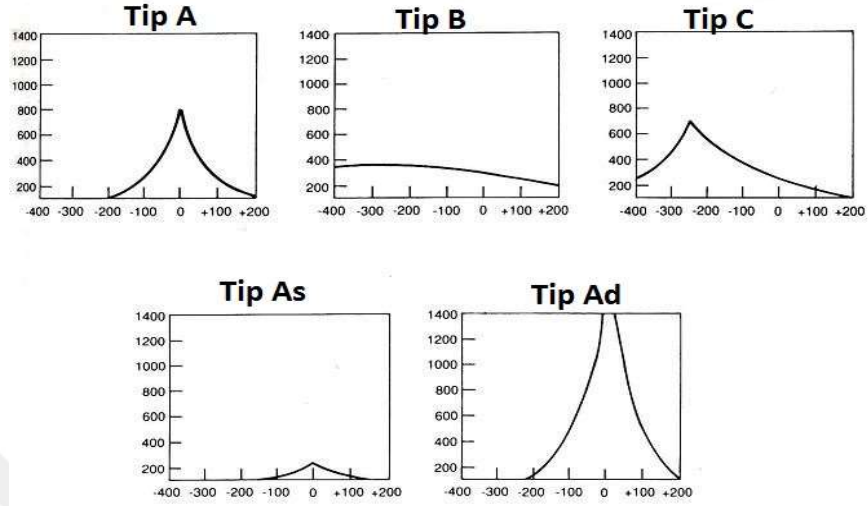
Tip Ad timpanogram: +50 ile -50 daPa basınçta pik yaparken amplitüdünün yüksek seyrettiği eğrilerdir. Kemikçik zincir disartikülasyonu, timpanosklerotik plak, monometrik membran olduğu durumlarda görülür.

Tip B timpanogram: Pik yapmayan eğridir. Orta kulak efüzyonu, zar perforasyonu, probun serumenle tıkanması, tüp ağzının dış kulak yoluna dayanması gibi durumlarda görülür ve hiç değişmeyen kompleansı vardır.

Tip C timpanogram: Normal amplitüdlü ancak pik basıncının -50 daPa' dan düşük değerlerde görüldüğü timpanogram eğrisidir. Negatif basınçta görülür (4, 60, 61).

Tip D Timpanogram: Çift pikli ve çentikli bir eğri izlenir. Hiper mobil ve skar kulak membranında görülür.

Atipik timpanogram: Yüksek probe ton frekansında meydana gelir, diğer tiplere uymamaktadır (62). (Şekil 2.4)



Şekil 2.4. Timpanometri Eğrileri (63)

2.4.2.2. Timpanometrinin kullanımı

Timpanometrik ölçümlerde orta kulak basıncı, fiziksel volüm testi, statik akustik admitans, timpanometrik genişlik gibi parametreler de orta kulak patolojilerinde ayırıcı tanıda önem kazanmaktadır (59).

Timpanogramın tek başına klinikte kullanımı orta kulak patolojilerinin teşhisinde yeterli değildir. Klinik uygulamalarda anamnez, saf ses ortalaması testi, otoskopik muayene sonuçları ile beraber hastalığın teşhisi mümkündür (4).

Timpanometrik yanılgılar; hastaya, cihaza, uygulayana bağlı olabilmektedir. Bunları örneklendirmek gerekirse, hastanın yutkunması, hareket etmesi, cihaza bağlı kalibrasyon bozuklukları, voltaj değişiklikleri, probun yanlış yerleştirilmesi, serümenin temizlenmemesi, test sırasında uygulayıcının yanlış müdahalesi olabilmektedir (59).

2.4.3. Multifrekans timpanometri

Konvansiyonel immitansmetri cihazlarında 220 veya 226 Hz probe ton uyaranlar kullanılmaktadır. Bunun nedeni ise bu frekanslarda dizayn edilmiş cihazların kalibrasyon kolaylığından kaynaklanmaktadır (64). Ancak farklı frekanslarda probe ton uygulanması, orta kulak patolojilerinde özellikle fayda sağlamaktadır. Yüksek frekanslı probe tonlar orta kulak sisteminin katılık etkisini artıran patolojilerde önem kazanırlar.

Multifrekans timpanometri, 226 Hz ile 2000 Hz arasında değişik probe tonlar ile elde edilen timpanogramların analizini sağlayan bir yöntemdir (65). Klasik 220-226 Hz probe ton sinyalinin ölçtüğü parametrelere ek olarak orta kulağın rezonant frekansı çoklu frekanslarda statik admitans, Vanhuyse patterni ve 45 derece faz açısında admittans değerlendirmesi bilgilerini sunmasıdır (66).

2.4.3.1.Rezonans frekansı:

Rezonans frekansı multifrekans timpanometrinin sunduğu en önemli parametrelerden biri olup suseptans eğrisinde çentik oluşumu incelendiğinde, çentiğin alt noktası pozitif uç seviyesinin üzerindeyse orta kulak katılık etkisinde, alt nokta bu seviyenin altındaysa kitle etkisindedir. Alt nokta pozitif uçla aynı seviyedeysen rezonans oluşur (67). Kısaca rezonans frekansı, toplam suseptans (Ba) değerinin sıfıra eşit olduğu ve sistemin doğal frekansında titreştiği frekanstır. Bu frekansta direnç en düşük seviyede olmaktadır çünkü kütle ve kompliansları aynı fazda hareket etmektedir. Tek unsur sürtünme unsurudur ve bu unsur frekanstan bağımsız olduğunda etkisini kaybetmez. Belli patolojilerin varlığında rezonans frekansı, sağlıklı kulaklara göre daha aşağı veya yukarı değerlerde saptanabilir (11).

2.4.3.2.Çalışma prensibi:

Multifrekans timpanometrinin çalışma prensibinde; 226 Hz' lik probe ton aracılığı ile timpanogram ve statik admitans kaydı yapılır. Kayıta ise, + 200 ile -400 daPa oranında 200 daPa/ sn oranında değiştirilir. Rezonans frekansı, probe tonu 250 Hz ile 2000 Hz arasında 50 Hz' lik basamaklar halinde tarar, bu sırada kulak kanalına 200 daPa basınç verilir. İkinci bir probe ton ise timpanometrik tepe değerindeki basıncın kulak kanalına uygulanmasıyla yapılır. Her iki ölçüm arasındaki veri farkı frekansa özel fonksiyonel bir grafikte değerlendirilir (68).

2.5. Otoakustik Emisyonlar

Otoakustik emisyonların keşfinden önce kokleanın sadece sesi alan bir organ olduğu düşünülmektedir (69). 1978' de Kemp' in otoakustik emisyonları tanımlamasıyla birlikte (70) kokleanın sadece sesi algılamakla kalmayıp akustik enerji de üretebilmesi, koklear fonksiyonun anlaşılır hale gelmesini sağlamıştır (69). Özetle otoakustik emisyon, insan ve hayvanların dış kulak yolundan tespit edilebilen, koklear kaynaklı, hafif şiddette akustik enerji yayılımları olarak tanımlanır (71). Koklea tabanlı otoakustik emisyonlar, dış tüylü hücrelerin aktivitesine bağlı olarak oluşurlar ve bu nedenle kokleanın motor fonksiyonunu yansıtır (72). Otoakustik emisyonların koklear dalgalarının güçlü yan ürünü olması nedeniyle perifer işitmenin büyük bir kısmında normal fonksiyonunu doğrulamakta bize yardımcı olur. Bununla birlikte, dış tüylü hücreleri ve daha fazlasını da içeren koklear sistem ve tüm orta kulağın fonksiyonunun bütünlüğü için bir kanıt olarak görülebilmektedir (73).

Otoakustik emisyonlar işitme kaybının belirlenmesinde yenidoğanlarda, süt çocuklarında ve çocuklarda tarama amacıyla, psikojenik işitme kayıplarında, koopere

olamayan zor olgularda, yetişkinlerde, presbiakuzide erken tanıda, ototoksisitede, ani işitme kaybında, gürültüye bağlı işitme kaybında, intraoperatif uyanma gibi koklear fonksiyonun moniterazasyonunu gerektiren durumlarda ve koklear lezyonların ayırıcı tanısında kullanılabilir (74,75) .

Otoakustik emisyonun yararlarını kısaca özetlemek gerekirse; non-invazif olması, pasif kooperasyon gereksinimi sağlaması, duyarlılığı ve güvenilirliğinin olması, koklea için spesifik olması ve kısa test zamanı sağlamasıdır (76).

Otoakustik emisyonların en sık kullanılan sınıflaması uyaranlara göre olmaktadır (21). Buna göre emisyonlar; spontan ya da uyarılmış emisyonlar adı altında iki ana sınıfa ayrılabilirler (76).

2.5.1. Spontan otoakustik emisyonlar (SOAE): Spontan otoakustik emisyonlar, dışarıdan gelen herhangi bir akustik uyaran olmaksızın kendiliğinden oluşan koklear kaynaklı, tonal, düşük seviyedeki dar bant sinyallerdir. Normal işiten kulak popülasyonunun yaklaşık % 50' sinde saptanabilmekle birlikte -10 ile 20 dB SPL amplitüdlere olan saf tonlardır (77). Klinikte koklear fonksiyonu değerlendirme açısından pratik değildir (37). Çünkü en sık kayıtları 10 dB SPL altıdır ve amplitüdlere çok değişkenlik göstermektedir (78,79). Yaşla birlikte prevalans ve amplitüdlere de azalmaktadır (80, 81, 82).

2.5.2. Uyarılmış (Evoked) otoakustik emisyonlar: Günümüzde üç tipi kullanılan, emisyonun oluşması için dışarıdan değişik şekillerde akustik uyaran verilen otoakustik emisyon çeşitleridir (83,84).

2.5.2.1. Transient evoked otoakustik emisyonlar (TEOAE): Çok kısa süreli klik veya tone burst uyaranın verilmesinden sonra ortaya çıkar (76).

TEOAE' lar, Kemp' in tanımladığı orijinal emisyonlardır ve akustik uyararı takiben 4-20 ms içinde kaydedilirler (85), 30 dB' nin üstündeki işitme kayıplarında tespit edilemezler (80, 86, 87). Yaklaşık olarak bütün normal koklear fonksiyonlara sahip kulaklarda mevcuttur, ancak bireyler arasında amplitüd ve frekans farklılıkları içerebilmektedir (80, 86, 88). Ayrıca sensörinöral işitme kayıplarından da etkilenmektedir. Özellikle tarama testlerinde kullanılmaktadır (89). Laboratuvar hayvanlarında kısa latansı nedeniyle TEOAE kullanmak pratik değildir (90).

2.5.2.2. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (DPOAE): Eş zamanlı olarak uygulanan iki saf sesin, koklea içerisinde non-lineer etkileşiminden oluşan ve kulak kanalından ölçülen akustik enerji olarak tanımlanır. Bu iki saf ses (f_2 ve f_1) temel frekanslar olarak alınmaktadır. Ortaya çıkan otoakustik emisyonların frekansı, uyarı temel frekansından farklı ancak onlarla aritmetik olarak bağlantılıdır. Uyarı şiddetleri olan L_1 ve L_2 arasındaki oranda DPOAE amplitüdüleri üzerinde etkilidir. Normal işitmesi olan popülasyonun %94' ünde saptanır, 50 dB' yi aşan sensörinöral işitme kayıplarında ise otoakustik emisyon alınmaz (91,92). En yüksek amplitüdü DPOAE; f_2/f_1 oranı 1.22 ve saf sesler arası şiddet farkı 0-15 dB iken saptanabilir. Ayrıca DPOAE' lar normal veya normale yakın orta kulak ve koklear fonksiyonu gösterir, işitme eşiklerini yansıtmaz (86). Kemirgenlerde iki tonla uyarı verilmesi sırasında yüksek seviyeli bir distorsiyon oluşur (93,94).

2.5.2.3. Stimulus frekans otoakustik emisyonlar (SFOAE): Kesintisiz sunulan saf ses uyarılar verilerek koklea uyarılır ve cevaplar alınır. Cevaplar, uyarının sürekli verildiği anda alınır, cevabı uyarıdan ayırmak için özel düzenekler gerektiğinden klinik kullanımda çok tercih edilmezler (94).

2.6. Dehidrasyon ve Aşırı Hidrasyon (Overhidrasyon)

Su, insan vücudunu oluşturan en önemli kimyasal bileşendir (95). Suyun vücutta en yaygın molekül olduğu (85), sağlıklı ve erişkin bir hayvan canlı ağırlığının yaklaşık olarak % 60' ını teşkil ettiği bilinmektedir(96). Erişkin canlı ağırlığının % 60' ını oluşturan suyun % 40' ı intrasellüler, % 20' si ekstrasellüler sıvı olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır (97,98).

Hücresele düzeyde sıvı kaydırmaları, böbreklerin idrarla vücudun gereksinimine göre su, elektrolit, solüt atılımı düzenlemesi sonucu korunan denge mekanizması sıvı- elektrolit dengesi olarak adlandırılır (99). Sağlıklı bir hayvanda vücuda giren ve çıkan suyun birbirine eşit olduğu, bu durumun sıfır sıvı dengesi olarak adlandırıldığı bildirilmiştir (96,99).

Vücuttaki su kaybının idrar, deri, dışkı, solunum yoluyla gerçekleştiği (100), su tüketiminin sınırlı olduğu olgularda dehidrasyon geliştiği ve buna bağlı olarak asit-baz dengesinde değişiklikler olduğu bilinmektedir (100,101). Yaşamsal dengenin sağlanabilmesi için sıvı dengesi, elektrolit denge, asit- baz dengesinin kontrol altında olması gerekmektedir (102).

İntravasküler volümün etkili bir hacme ve basınca sahip olması gerektiği, efektif dolaşım volümündeki düşüşle dehidrasyon oluştuğu bildirilmiştir (98,103). Dehidrasyonun başlangıcında ekstrasellüler sıvı miktarı azaldıkça, idrarla atılan sodyum klorür miktarının arttığı, intrasellüler sıvı ekstrasellüler sıvıya geçince hücresele potasyumun idrarla atılmaya başladığı, uzun süreli dehidrasyon olgularında ise hem su hem elektrolit kaybı olduğu bilinmektedir (100).

Serum sodyum düzey veya osmolariteye göre dehidrasyonlar izotonik, hipotonik, hipertonic olarak üç başlık altında incelenir:

İzotonik (izotnatromik) dehidrasyon: Sıvı kaybının % 40' ının damar içinden, %60' ının damar dışından gerçekleştiği ve sodyum ile sıvı kaybının dengeli olduğu dehidrasyon türüdür (104).

Hipotonik (hiponatromik) dehidrasyon: Sıvı kaybının %60-90' ının damar dışı sıvı olduğu, sodyum kaybının sıvı kaybından daha fazla olduğu dehidrasyondur (105).

Hipertonik(hipernatromik) dehidrasyon: Sıvı kaybı, serum osmolaritesi sağlayan maddelerden daha fazladır ve intrasellüler sıvıda ekstrasellüler boşluğa geçiş olmaktadır (103,106).

Hidrasyon düzeyinin doğru bir şekilde değerlendirilebilmesi için birçok gösterge bulunmaktadır. Hidrasyon modelinin belirlenmesinde bir standart olmamasına rağmen; vücut ağırlığındaki değişimler, idrar osmolaritesi, spesifik gravitesi ve rengi sık kullanılan göstergelerdir. Kan parametrelerinin de ölçümü vücut hidrasyon düzeyinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte, plazma osmolaritesi, serum osmolaritesi ve sodyum yoğunluk düzeyleri de hidrasyon düzeylerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Dehidrasyon durumunda hem plazma sodyum düzeyinde hem osmolarite düzeyinde anlamlı bir yükseliş gözlenir (99).

Vücuda aşırı hidrasyon yüklemesi ise hiponatremiye neden olabilir (107). Hiponatremi, serum konsantrasyonunun 145 mEq/L' den düşük olmasıdır ve en önemli nedeni su retansiyonu olup en sık görülen elektrolit denge bozukluğudur (101). Sıvı alımının çok aşırı olduğu veya böbrekler tarafından yetersiz atıldığı koşullarda,

tehlikeli düzeylerdeki aşırı hidrasyon ağır hiponatremi, su zehirlenmesi, konvülsiyon ve bazen ölümle sonuçlanabilir (3).



3. GEREÇ- YÖNTEM

Çalışmamız, Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı (DA16/27) alındıktan sonra Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. 12 saat aydınlık- 12 saat karanlıkta, 25 °C sıcaklıkta serbest yemek ve su alabildikleri bir ortamda barındırılan ratlar çalışmada kullanıldı. Çalışmada, Uluslararası Helsinki Deklarasyonu'nda bildirilen hayvan bakım ve kullanımı ile ilgili kurallara uyuldu.

Çalışmamıza başlamadan önce dehidrasyon modeli oluşturulması için literatür taraması yapıldığında deney hayvanlarında farklı zaman dilimlerinde dehidrasyon modelleri geliştirildiği görülmüştür. Deney hayvanlarının en az etkilenebilmesini sağlayabilmek için deneye başlamadan önce iki rat üzerinde pilot çalışma yapılarak deney hayvanlarına su kısıtlaması yapılmış ve 24, 48, 72 saatlik zaman dilimlerinde kilo ölçümleri ve intrakardiyak alınan kan örnekleri ile osmolarite ölçümleri yapılarak en uygun sürenin 72 saatlik zaman dilimi olduğu kararı alınarak pilot çalışma sonlandırılmıştır.

Çalışmamıza 350-400 gr ağırlıkta erkek cinsiyette 24 adet Spraquey Dawey cinsi rat dahil edildi. Ratlarda, ölçümler genel anestezi altında uygulandı. Genel anestezi, ketamin HCL(Ketalar Ampul, Pfizer, İstanbul) 60mg/kg intraperitoneal ve xylazine HCl (Rompun Ampul, Bayer, İstanbul) 6mg/kg intraperitoneal verilerek sağlandı. Tüm ratların ilk olarak otoskopik muayeneleri yapılarak, dış kulak yolundaki debris ve buşonlar temizlendi ve normal timpanik membran görüntüsü sağlandı.

Dış kulak yolunda herhangi bir problem olmayan ratlardan intrakardiyak alınan kan örneği ile osmolarite değerleri ölçüldükten sonra hassas tartıda kilo ölçümleri yapıldı. Osmolarite ölçümleri Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya

Laboratuari’ nda The Advanced ® Model 3320 Micro- Osmometer (Şekil 3.1) cihazı ile ölçüldü. The Advanced ® Model 3320 Micro- Osmometer cihazı, daha fazla kontrol ile doğruluk sağlayan, en az kesintiyle daha yüksek verimlilik ile klinik labaratuvarlarında tercih edilmekte ve donma noktasını kullanarak, serum osmolarite ölçümlerini bir dakika gibi bir sürede gerçekleştirmektedir. The Advanced ® Model 3320 Micro- Osmometer cihazı, 20 µl örnek kullanarak hızlı, doğru tespit sonuçlarını sağlayabilmektedir (108).



Şekil 3.1. The Advanced ® Model 3320 Micro- Osmometer

Ratların immitansmetrik ölçümleri Grason Stadler (GSI) Tymptar version 2 elektroakustik immitansmetri kullanılarak yapıldı. (Şekil 3.2.) GSI 2’ de multifrekans timpanometri (MFT) ölçümü için ilk önce sabit frekansta prob ton vererek +200 ile -400 daPa arasında basınç değişikliği yaparak statik admitans, timpanometrik tepe basıncı, gradienti gibi parametreleri saptandı. Daha sonra basınç düzeyi sabit tutularak her iki kulak için 250-2000 Hz. Frekans aralığında, ardışık olarak ve 50 Hz. aralıklar ile uyarın vererek orta kulak rezonans frekansı değerleri tespit edildi, diğer immitansmetrik değerler ile birlikte çıktıları alındı.



Şekil 3.2. GSI(Grason- Stadler Inc) Tympstar Middle Ear Analyzer Version 2

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar ($2f_1$ - f_2 kubik distorsiyon ürünü bileşenleri) İLOv6 EchoPort (Otodynamics® Ltd, London, England) cihazı kullanılarak General Diagnostic modunda ölçüm yapıldı. Sinyal/ gürültü oranının en az 3 frekansta 6 dB üstündeki değerleri pozitif olarak kabul edildi. f_2 ve f_1 frekansları arasındaki oran (f_2/f_1) 1.22 olacak şekilde tutuldu. Uyarın şiddeti f_1 frekansı için L_1 , f_2 frekansı için L_2 olarak alındı ve L_1 - L_2 10 dB SPL ($L_1=65$, $L_2=55$ dB SPL) düzeyinde tutuldu. Otoakustik emisyonlar dış kulak kanalındaki iki adet uyarın için iki farklı hoparlör kullanılarak uyarıldı ve DPOAE' lar dış kulak kanalındaki mikrofonlar ile ölçüldü. Ölçümler gürültü düzeyinin 50 dB'i geçmediği bir ortamda yapıldı. Ölçümler genel anestezi altında, ratların kafası yere paralel hale getirilerek probalar takıldı. (Şekil 3.3)



Şekil 3.3. Ratlarda Prob Yerleşimi

Bu aşamalardan sonra ratlar üç gruba ayrıldı:.

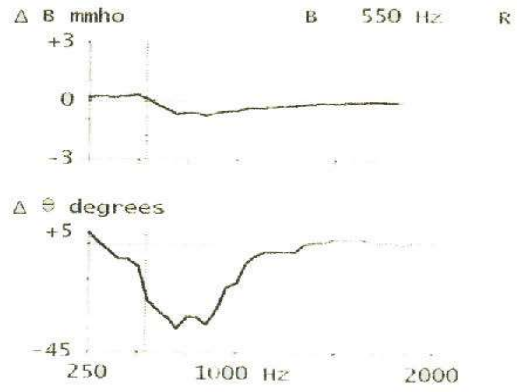
1. Grupta ratlara 72 saat süreyle su kısıtlaması yapıldı ancak sınırsız yiyecek erişimi sağlandı. Böylece dehidrasyon modeli oluşturuldu. Bu gruptaki ratlara genel anestezi altında dehidrasyon öncesi ve sonrasında kilo ölçümleri yapıldı, intrakardiyak alınan kan örnekleri (0.5 cc) alınarak serum osmolariteleri ölçüldükten sonra multifrekans timpanometri ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon ölçümleri gerçekleştirildi. 72. Saatin sonunda osmolaritede % 5 artışın, kiloda % 10 azalmanın dehidrasyon olduğu kabul edildi.
2. Gruptaki ratlara 72 saat süreyle tek içme sıvısı olarak 600 mM şekerli su verildi ve sınırsız yiyecek erişimi sağlandı, böylece aşırı hidrasyon modeli oluşturuldu. Bu gruptaki ratların genel anestezi altında aşırı hidrasyon öncesi ve sonrasında kilo ölçümleri yapıldı, intrakardiyak alınan kan örnekleri (0.5 cc) alınarak serum osmolariteleri ölçüldükten sonra multifrekans timpanometri ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon

ölçümleri gerçekleştirildi. 72. Saatin sonunda osmolaritede % 5 azalmanın, kiloda % 10 artışın aşırı hidrasyon olduğu kabul edildi.

3. Grup ratlar ise kontrol grubu olarak dahil edildi ve herhangi bir yiyecek ve su kısıtlaması yapılmadı. Bu gruptaki ratlara genel anestezi altında çalışma başında ve sonunda kilo ölçümleri yapıldı, intrakardiyak alınan kan örnekleri (0.5 cc) alınarak serum osmolariteleri ölçüldükten sonra multifrekans timpanometri ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon ölçümleri gerçekleştirildi. (Şekil 3.4, Şekil 3.5)

MULTIPLE FREQUENCY

TEST 3



START daPa: 200

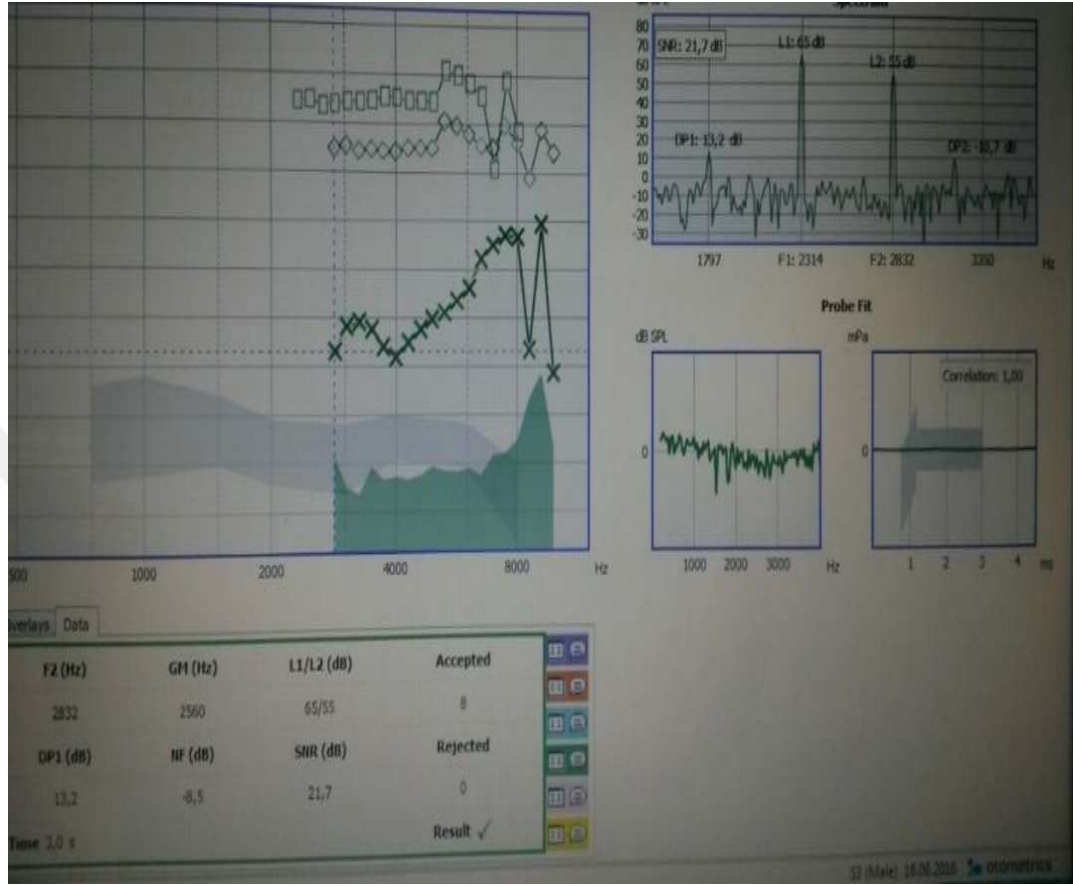
PEAK daPa: -115

CURSOR: Hz = 550

$\Delta B = 0.11$ mmho

$\Delta \phi = -22$ deg

Şekil 3.4. Bir Ratın Multifrekans Çıktısı



Şekil 3.5. Bir Ratın DPOAE Değerleri

İstatistiksel değerlendirme

Elde edilen veriler, sosyal bilimler için istatistik SPSS sürüm 18.0 kullanılarak analiz edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı veriler ortalama ve standart sapma olarak sunuldu. Ratların aşırı hidrasyon ve dehidrasyon öncesi- sonrası orta kulak rezonans frekans değerleri ve iç kulak DPOAE değerleri karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Deney Gruplarının Kilo ve Osmolarite Değerleri

Ratlar dehidrasyon, aşırı hidrasyon ve kontrol grubu olmak üzere 3 gruptan oluşmakta ve başlangıçta her grupta 8 rat bulunmaktadır. Deney sırasında aşırı hidrasyon grubundan 1 rat ex olduğu için veriler 23 rat üzerinden 46 kulak ile değerlendirilmiş ve ex olan 1 rat çalışma dışı bırakılmıştır.

Tablo 1’ de ratların kilo ve osmolarite değerlerinin ilk ölçüm sonuçları görülmektedir. Grupların ilk kilo ve osmolarite ölçüm karşılaştırılması Wilcoxon testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma grupları arasındaki osmolarite ölçüm değeri $p=0,109$ iken kilo ölçüm değerleri $p=0.216$ ’ dır. Buna göre grupların istatistiksel olarak normal dağıldığı görülmektedir.

Tablo 4.1. Deney Gruplarının İlk Ölçüm Kilo ve Osmolarite Değerleri

DENEY GRUPLARI	KİLO	OSMOLARİTE
Dehidrasyon Grubu	361,38±38,663 gr.	302,50±4.140 mOsm/kg
Aşırı Hidrasyon Grubu	348,25±24,558 gr.	305,13±5,194 mOsm/kg
Kontrol Grubu	377,88±34,540 gr.	299,63±4,173 mOsm/kg
P değeri	0,216	0.109

Dehidrate edilen, aşırı hidrate edilen ve kontrol gruplarının 72 saat sonraki kilo ve osmolarite ölçümleri Wilcoxon testi ile değerlendirilmiş ve Tablo 2’ de sunulmuştur. Buna göre grupların dehidrate, aşırı hidrate edildiği de istatistiksel olarak da görülmektedir. (Kilo $p= 0,023$, osmolarite $p=0,000$)

Tablo 4.2. Deney Gruplarının Son Ölçüm Kilo ve Osmolarite Değerleri

DENEY GRUPLARI	KİLO	OSMOLARİTE
Dehidrasyon Grubu	314,63±41,593 gr.	318,38±2,774 mOsm/kg
Aşırı Hidrasyon Grubu	346,25±24,335 gr.	294,13±4,190 mOsm/kg
Kontrol Grubu	369,38±30,166 gr.	299,63±2,875 mOsm/kg
P değeri	0,023	0,000

Tablo 3’ te ratların ilk ve son ölçüm kilo ve osmolarite değerleri ortalamaları görülmektedir.

Tablo 4.3. Deney Gruplarının İlk ve Son Ölçüm Toplam Kilo ve Osmolarite Değerleri

DENEY GRUPLARI	KİLO	OSMOLARİTE
Dehidrasyon Grubu(İlk)	361,38±38,663 gr.	302,50±4,140 mOsm/kg
Aşırı Hidrasyon Grubu(İlk)	348,25±24,558 gr.	305,13±5,194 mOsm/kg
Kontrol Grubu(İlk)	377,88±34,540 gr.	299,63±4,173 mOsm/kg
Dehidrasyon Grubu(Son)	314,63±41,593 gr.	318,38±2,774 mOsm/kg
Aşırı Hidrasyon Grubu(Son)	346,25±24,335 gr.	294,13±4,190 mOsm/kg
Kontrol Grubu (Son)	369,38±30,166 gr.	299,63±2,875 mOsm/kg

Deney Gruplarının Orta Kulak Rezonans Frekansı Ölçümleri

Tablo 4’ te orta kulak rezonans frekansının ilk ölçüm değerleri gruplar arası karşılaştırılması Wilcoxon testi ile değerlendirilmiştir. Buna göre 46 kulak için gruplar arası orta kulak rezonans frekansı değerleri 414,58±173,805 iken p değeri 0.832’ dir. Gruplar arası ilk ölçüm rezonans frekansı değerlerinde normal bir dağılım görülmektedir.

Tablo 4.4. Deney Gruplarının İlk Ölçüm Orta Kulak Rezonans Frekansları

DENEY GRUPLARI	İLK ÖLÇÜM ORTA KULAK REZONANS FREKANSI DEĞERLERİ
Dehidrasyon Grubu	446,88±208,542
Aşırı Hidrasyon Grubu	406,25±180,624
Kontrol Grubu	390,63±129,382
TOPLAM	414,58±173,805
P DEĞERİ	0,832

Orta kulak rezonans frekansının son ölçüm değerleri gruplar arası karşılaştırılması Wilcoxon testi ile değerlendirilmiştir ve Tablo 5' te sunulmuştur. Buna göre 46 kulak için 72 saatlik zaman diliminden sonra gruplar arası orta kulak rezonans frekansı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmektedir. (p= 0,003)

Tablo 4.5. Deney Gruplarının Son Ölçüm Orta Kulak Rezonans Frekansları

DENEY GRUPLARI	SON ÖLÇÜM ORTA KULAK REZONANS FREKANSI DEĞERLERİ
Dehidrasyon Grubu	562,50±220,983
Aşırı Hidrasyon Grubu	580,00±225,040
Kontrol Grubu	386,88±96,382
P DEĞERİ	0,003

Tablo 6' da da görüldüğü üzere orta kulak rezonans frekanslarının deney grupları içinde karşılaştırılmasına bakıldığında dehidrasyon ve kontrol grubunun ilk ve son ölçüm orta kulak rezonans frekans değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken (p >0,05), hidrasyon grubunun ilk ve son ölçüm orta kulak rezonans frekansı değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (p= 0,003).

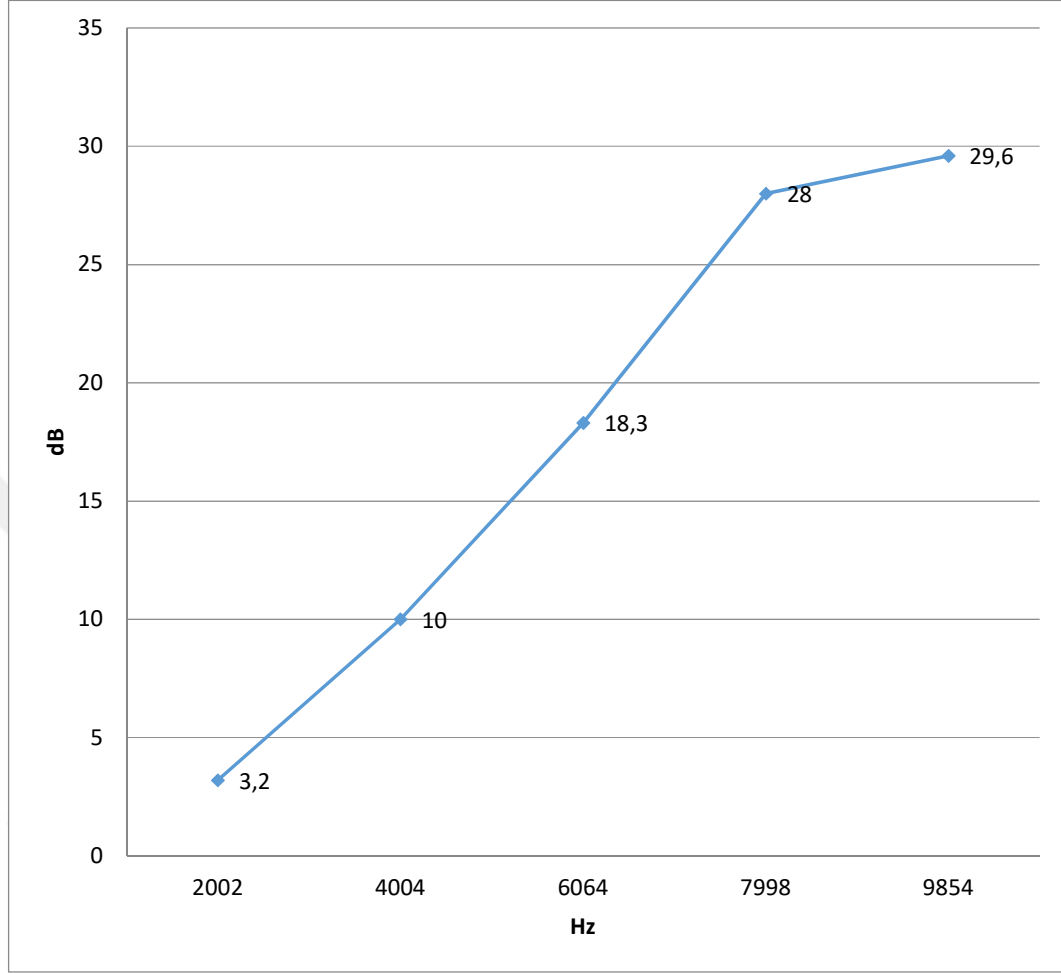
Tablo 4.6. Deney Gruplarının İlk ve Son Ölçüm Orta Kulak Rezonans Frekansı Değerleri

DENEY GRUPLARI	İLK ÖLÇÜM ORTA KULAK REZONANS FREKANSI DEĞERLERİ	SON ÖLÇÜM ORTA KULAK REZONANS FREKANSI DEĞERLERİ	P> DEĞERLERİ
Dehidrasyon Grubu	446,88±208,542	562,50±220,983	0,197
Aşırı Hidrasyon Grubu	406,25±180,624	580,00±225,040	0,003
Kontrol Grubu	390,63±129,382	386,88±96,382	0,799

Deney Gruplarının İç Kulak Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Değerleri

Dehidrasyon grubunda 2 rat, kontrol grubunda 4 rat, aşırı hidrasyon grubunda 1 rat DPOAE testinden geçemediği ve aşırı hidrasyon grubunda 1 rat ex olduğu için çalışma dışı bırakılmış ve değerlendirme dehidrasyon grubunda 12 kulakta, aşırı hidrasyon grubunda 12 kulakta, kontrol grubunda 8 kulakta yapılan ölçümler çalışmaya dahil edilmiştir.

Üç grubun her frekans için SNR (Signal- Noise Ratio) değerlerinin ilk ölçüm karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ($p>0,05$) ratlarda ilk ölçüm DPOAE SNR (dB) değerleri grafiği Şekil 4.1' de verilmektedir.



Şekil 4.1. Deney Gruplarının Frekanslara Göre İlk Ölçüm DPOAE SNR(dB) Değerleri

Dehidrasyon grubunun ilk ve son ölçüm DPOAE SNR(dB) değerleri Tablo 7’ de görülmektedir. Dehidrasyon grubunda ilk ve son ölçüm DPOAE değerlerinin frekanslarına göre dağılımında değişimler gözlenirken bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.7. Dehidrasyon Grubunun İlk ve Son Ölçüm DPOAE Değerlerinin Frekanslara Göre Dağılımı

	2002 Hz	4004 Hz	6064 Hz	7998 Hz	9854 Hz
İlk Ölçüm DPOAE SNR(dB) Değeri	5,55±5,89 dB	10,94±4,42 dB	19,86±12,63 dB	29,51±11,95 dB	32,13±15,06 dB
Son Ölçüm DPOAE SNR(dB) Değeri	5,02±8,06 dB	14,69±12,43 dB	22,75±17,13 dB	28,23±12,29 dB	30,63±13,42 dB
Z Değeri	-,078 ^b	-,177 ^c	-,784 ^c	-,784 ^b	-,392 ^b
P Değeri	0,937	0,239	0,433	0,433	0,695

Aşırı hidrasyon grubunun ilk ve son ölçüm DPOAE SNR (dB) değerlerinin frekanslarına göre incelendiğinde 4004 Hz, 7998 Hz, 9854 Hz frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülmektedir (Tablo 8).

Tablo 4.8. Aşırı Hidrasyon Grubunun İlk ve Son Ölçüm DPOAE Değerlerinin Frekanslara Göre Dağılımı

	2002 Hz	4004 Hz	6064 Hz	7998 Hz	9854 Hz
İlk Ölçüm DPOAE SNR(dB) Değeri	1,37±5,56 dB	9,41±7,43 dB	17,18±14,63 dB	27,84±12,79 dB	28,74±11,92 dB
Son Ölçüm DPOAE SNR(dB) Değeri	1,47±5,49 dB	3,37±6,30 dB	13,21±15,64 dB	12,75±9,78 dB	18,66±10,25 dB
Z Değeri	-,392 ^b	-2,510 ^b	-,863 ^b	-2,432 ^b	-2,432 ^b
P Değeri	0,695	0,012	0,388	0,015	0,015

Kontrol grubunun ilk ve son ölçüm DPOAE SNR(dB) değerleri frekanslarına göre incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir. Kontrol grubunun ilk ve son ölçüm DPOAE SNR (dB) değerleri Tablo 9’ da sunulmuştur.

Tablo 4.9. Kontrol Grubunun İlk ve Son Ölçüm DPOAE Değerlerinin Frekanslara Göre Dağılımı

	2002 Hz	4004 Hz	6064 Hz	7998 Hz	9854 Hz
İlk Ölçüm DPOAE SNR(dB) Değeri	2,60±3,58 dB	9,58±2,90 dB	17,75±14,01 dB	26,22±12,56 dB	27,21±12,98 dB
Son Ölçüm DPOAE SNR(dB) Değeri	7,43±22,92 dB	8,81±2,76 dB	6,72±8,76 dB	25,35±11,45 dB	17,70±14,02 dB
Z Değeri	-,280	-1,540	-1,680	-1,684	-1,680
P Değeri	0,779	0,123	0,093	0,092	0,093

Deney gruplarının ilk ve son ölçüm kilo, osmolarite, orta kulak rezonans frekansı ve DPOAE SNR değerleri karşılaştırmasına göre; ilk ölçüm ve son ölçüm kilo ve osmolarite değerlerine bakıldığında dehidrasyonun ve aşırı hidrasyonun ilgili gruplarda modellendiği görülmektedir. Bununla birlikte orta kulak rezonans frekansı ve DPOAE SNR değerlerinin dehidrasyon grubundaki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak aşırı hidrasyon grubunda orta kulak rezonans frekansı ve DPOAE SNR değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma ile vücut sıvı alım miktarının orta kulak rezonans frekansı ve koklear fonksiyonları üzerindeki değişimleri incelenmiş, yapılan hayvan deneyinde oluşturulan dehidrasyon ve aşırı hidrasyon modelleri ile rezonans frekansı ve DPOAE SNR değerleri incelenmiştir. Buna göre ratlarda dehidrasyonun orta kulak rezonans frekansı ve koklear fonksiyonları anlamlı olarak etkilemediği ancak aşırı hidrasyonun orta kulak rezonans frekansını ve koklear fonksiyonları etkilediği saptanmıştır.

Dış tüylü hücrelerin (DTH) lateral duvarlarındaki membranlar doğal olarak nano- yapısal davranan mikroeletromekanik sistemler olarak düşünülmektedir. Memelilerde DTH' leri iç kulakta bulunur ve biyolojik bir sensör gibi davranır. Elektro-osmosis ise elektrik alanı tarafından yapılan bir akış hareketidir. Bu, biyolojik sıvı hareketi elde etmenin tek yolu olmakla birlikte membranlar hidrodinamik hareketin eşleşmesi için gerekli basıncı sağlarlar. Bu modele göre ekstrasellüler sıvı ile intrasellüler sıvı arasında bir elektrik alan olduğu ve burada iyonların taşındığı iddia edilmektedir. İyonların hidrolik hareketlerinin suyun da osmotik hareketine neden olduğu düşünülmektedir (109). Ayrıca osmolaritedeki değişimlerin DTH' lerini etkilediği ve skala mediada azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (110).

Orta kulaktaki basınç değişikliklerinde otoakustik emisyon amplitüd ve reproduşibilitesinde belirgin değişiklikler meydana getirdiği için otokustik emisyon ölçümü yapılırken orta kulağın durumu da mutlaka değerlendirilmelidir (111). Bu çalışmada da orta kulak basınç değişimlerinin normal sınırlarda olduğu teyit edilmiştir.

Literatüre bakıldığında MFT ile uluslararası çalışmalar görülmekle birlikte ülkemizde MFT ile ilgili çok sınırlı çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalara örnek

olarak İçmen' in "Multifrekans Timpanometri Ölçümlerinin Seröz Otitli ve Sağlıklı Çocuklarda Karşılaştırılması" (112), Sezgin' in "Normal İşitmeye Sahip Yetişkinlerde Multifrekans Timpanometri Normalizasyon Değerleri" (113), Öğüt' ün "Multifrekans Timpanometri Ölçümlerinin Otosklerotik ve Normal Orta Kulaklardaki Karşılaştırması" (114), Bilgen' in "Meniere Hastalığı' nın Tanısında Multifrekans İmmittansmetre' nin Değeri" (115), Tahincioğlu' nun " Orta Kulak Patolojilerinde Multifrekans Timpanometri Bulguları" (4) isimli yüksek lisans tezleri ve Göde' nin "Epizodik Vertigonun Ayırıcı Tanısında Uyarılmış Vestibüler Kas Potansiyelleri ve Multifrekans Empedansmetrinin Katkısı" (116) isimli tıpta uzmanlık tezi verilebilir. Ancak bu çalışmaların hepsi klinik çalışmalar olup deneysel çalışmalar değildir. Literatüre bakıldığında MFT ile ilgili yapılan deneysel hayvan modeli çalışması yok denecek kadar azdır. Bunlara örnek olarak Stieve ve arkadaşlarının " Tavşanlarda MFT Normatif Dataları" (117) ve aynı yazarların "Osiküler Implantasyondan Sonra MFT Bulguları" (118), Robert ve arkadaşlarının "Deneysel Olarak Orta Kulak Patolojisi Oluşturulan Çinçilalarda MFT ve Histopatoloji Çalışması" (119) verilebilir.

MFT ile ilgili yapılmış çalışmalara bakıldığında birçok yazarın rezonans frekansını belirleme üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. 1990' lı yılların başına kadar yapılan çalışmalar rezonans frekansını belirleme üzerinde yoğunlaşırken, 1990' lardan sonra patolojiler üzerinde durulmuştur. Bu yazarlara örnek olarak Valvik (120), Colletti (121), Biasi (122), Biandechi (123), Gianinni (124) verilebilir. Bu çalışmaların ortak özelliği ise orta kulak patolojileri ile ilgili araştırmalar üzerinde durmalarıdır. Daha sonraki yıllarda MFT, iç kulakla ilgili patolojilerin ayırıcı tanısında da kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle Meniere hastalığının ayırıcı tanısında MFT parametreleri önem kazanmaya başlamıştır. Gersdorff' un yaptığı bir çalışmada Meniere hastalığında MFT' nin de test bataryasına dahil edilebileceğini gösteren bulgular görülmektedir (125). Biandechi (123), Bilgen (115) de MFT ile Meniere hastalığı üzerinde çalışan yazarlar arasındadır. Ancak osmolarite değişimlerinin MFT ile değerlendirildiği bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu çalışma ile dehidrasyon ve aşırı hidrasyon modeli oluşturulan ratlardaki osmolarite değişimleri ile orta kulak rezonans frekansı ilişkisi incelenerek aşırı hidrasyondaki osmolarite değişimlerinin orta kulak rezonans frekanslarını değiştirdiği saptandı.

Deney hayvanlarında DPOAE testinin rahatlıkla kullanılabileceği bildirilmiştir (126). Buna göre sinyal- gürültü oranı daha güvenilir bulunduğu için bu çalışmada sinyal- gürültü oranı dikkate alınmıştır (127).

Dehidrasyonun iç kulak üzerindeki etkileri ile ilgili literatürde çok sınırlı çalışma bulunmaktadır. Barbara ve arkadaşlarının gerbillere yaptığı deneysel çalışmada dehidrasyon ile iç kulak patolojisi arasında bir bağlantı olduğu bulunmuş(128), Yaman' ın yaptığı çalışmada ise ratlarda dehidrasyonu takiben DPOAE değerlerinde anlamlı bir düşüş saptanmıştır (7). Ancak bu çalışmalarda aşırı hidrasyon ve orta kulak ile ilgili herhangi bir değerlendirme yapılmamıştır.

Dehidrasyonla ilgili olarak, dehidrasyonun erkeklerde SP/AP oranında azalmaya yol açarken, kadınlarda böyle bir etki görülmediği bildirilmiştir (129).

Salt ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada endolenf sıvı değişimlerini osmotik dehidrasyon boyunca iki farklı teknikle ölçmüş, endolenf sıvısında bir artış bulmuş ancak endolenfatik sistemin fiziksel yeteneklerinin osmotik dehidrasyonla ilgili yeterli verileri bulamamışlardır (110). Biz de planladığımız çalışmada dehidrasyon modelinin orta kulak rezonans frekansı ve DPOAE SNR değerlerini değiştirdiği, ancak bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık.

Noi ve arkadaşları ise gliserol ve urografinin koklear kan akımı ve serum osmolaritesindeki karşılaştırmalı etkilerini incelemiş ve gliserol ve urografinin dehidrasyon gibi diğer etkileri ile intrakoklear basınç üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu çalışmada koklear fonksiyon ve terapötik etkisiyle ilgili fizyolojik açıdan bakıldığında, hiperosmolar ajanlar ve infüzyonu sırasında oluşabilecek diğer bilinmeyen biyolojik süreçler için bakılması gerektiği ve endolenfatik hidrops, ani işitme kayıplarında iyileşmede katkısı olabileceğini dile getirmiştir (130).

Suckfull ve ark' nın yaptığı çalışmada ise serum osmolaritesindeki artışın, iç kulak fonksiyonları otoakustik emisyonlarında net bir değişiklik yaptığı söylenmiştir. Osmolaritedeki düşmenin vücuttaki her hücreyi olumsuz etkilemesi nedeniyle DTH' lerinin dolayısıyla otoakustik emisyonların da etkilendiği düşünülmüştür. Böylece serum osmolaritesindeki değişikliklerin DTH fonksiyonlarına olan etkisi incelenmiş ve bu etkileri DPOAE' lar ile belirlenerek ani sensörinöral işitme kaybı ile dehidrasyon ilişkisi ele alınmıştır. Buna göre hafiften ortaya bir işitme kaybının serum osmolaritesindeki değişimlerle açıklanabileceği bildirilmiştir(131).

Sandra' nın işitsel dehidrasyon testi ile ilgili gliserol ve üre karşılaştırmasında hiperosmolar maddelerin kan osmolaritelerinde de artışa neden olduğunu belirtmiştir (132).

Brownell ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada DTH dinamik ve mekanik özelliklerinin, osmolarite değişimleri ile geri dönüşümü olan değişimlere neden olduğu belirtilmiş ve otoakustik emisyonlarda azalmalar gözlemişlerdir (133).

Baskabadi ve arkadaşlarının yaptığı bir deneysel çalışmada da yenidoğanların hipernatremi dehidrasyonunun işitme durumunu değiştirip değiştirmeyeceği sorusu cevaplanmaya çalışılmış ve çalışmanın sonucunda geçici işitme kaybı, hipernatremisi olan yenidoğanlarda daha yüksek bulunmuştur (134).

Choi' nin yaptığı deneysel çalışmada ise osmotik değişimlerin koklear fonksiyonu üzerindeki etkileri araştırılmış ve yapılan deneysel çalışma ile aksiyon potansiyeli, DPOAE, koklear mikrofoni ve endokoklear potansiyeller ölçülerek koklear fonksiyon ile osmotik değişimler arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (135).

Bu çalışmalara bakıldığında dehidrasyon süreleri 72 saat ile 120 saat arasında değişmekte ya da dehidrasyon oluşturmak için deney hayvanlarına çeşitli kimyasallar yüklenmektedir. Biz de çalışmamızda 72 saatlik dehidrasyonun yeterli olduğunu yaptığımız pilot çalışma ile yeterli bularak bu zaman dilimini kullandık. Ancak bu çalışmada, diğer çalışmaların aksine DPOAE SNR değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni hayvan seçimi, dehidrasyonun süre ve model seçimi olabilir.

Literatürde dehidrasyon ve iç kulak ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen dehidrasyon ve orta kulak ilişkisine rastlanmamıştır. Bununla birlikte aşırı hidrasyonun işitmeye olan etkisi ile ilgili herhangi bir çalışmaya da bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışma ile aşırı hidrasyonun orta kulak rezonans frekansı ve koklear fonksiyonları etkilediğini saptadık.

Bu çalışmada literatürde var olan yetersizlikleri göz önünde bulundurarak; dehidrate ve aşırı hidrate edilen ratların orta kulak ve iç kulak akustik özelliklerinde oluşacak değişimleri multifrekans timpanometri (MFT) ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) testleri ile analizi yapılarak orta ve iç kulak üzerindeki akustik özelliklerde değişimi incelenmiştir. Çalışmamız sonucunda ise; dehidrasyonun orta ve iç kulak akustik özelliklerinde değişimler yaptığı ancak bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, aşırı hidrasyonun ise özellikle orta kulak akustik özelliklerini değiştirdiği ve iç kulak fonksiyonlarını sınırlı da olsa etkilediğini gördük.

Yaptığımız deneysel çalışmanın verilerine ve literatürde yetersizliklere bakılarak; dehidrasyonun ve aşırı hidrasyonun orta ve kulak ve iç kulakla ilgili incelendiği kullandığımız odyolojik testler yerine diğer odyolojik testlerle de incelenmesine, farklı deney hayvanlarında da sonuçların alınmasına, dehidrasyon ve aşırı hidrasyonun süresi ile orta ve iç kulaktaki akustik özelliklerin karşılaştırılmasına,

histopatolojik çalışmalar ile desteklenmesine ve insanlarla yapılacak ileri araştırmalarla desteklenmesine gereksinimi bulunmaktadır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- Deney hayvanlarında dehidrasyon oluşturulması için 72 saatlik zaman dilimi osmolarite ve kilo kaybına bakıldığında yeterli bulunmuştur.
- 2- Deney hayvanlarında aşırı hidrasyon modeli oluşturmak için 600 mM şekerli sıvı çözeltisi bu modelin oluşturulmasını sağladığı yapılan osmolaritik ölçüm ve kilo ölçümü ile belirlenmiştir.
- 3- Deney hayvanlarında oluşturulan dehidrasyon modellemesi ile orta kulak rezonans frekansı değerlendirildiğinde osmolarite artışı ile rezonans frekanslarında da artışın görüldüğü ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.
- 4- Deney hayvanlarında dehidrasyonun DPOAE değerlerinde azalmaya neden olduğu ancak bu azalamaların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.
- 5- Deney hayvanlarında oluşturulan aşırı hidrasyon modellerine göre, fazla miktardaki şekerli sıvı alımı orta kulağın akustik özelliklerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilemektedir.
- 6- Şekerli sıvı alımı ratların koklear fonksiyonlarını da etkilemektedir. DPOAE değerlerinin frekanslara göre dağılımı incelendiğinde özellikle 4004 Hz, 7998 Hz ve 9854 Hz' lerde patolojik değişimler gözlenmiştir.

Yaptığımız deneysel çalışmanın verilerine ve literatürde yetersizliklere bakılarak; dehidrasyonun ve aşırı hidrasyonun orta ve kulak ve iç kulakla ilgili incelendiği kullandığımız odyolojik testler yerine diğer odyolojik testlerle de incelenmesine, farklı deney hayvanlarında da sonuçların alınmasına, dehidrasyon ve aşırı hidrasyonun

süresi ile orta ve iç kulaktaki akustik özelliklerin karşılaştırılmasına, histopatolojik çalışmalar ile desteklenmesine ve insanlarla yapılacak ileri araştırmalarla desteklenmesine gereksinimi bulunmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Skeleton, H. The storage of water by various tissues of the body. Arch. Int. Med: 40, 140-145, 1927.
2. Daniella, TB, et all. Isotonic NaCl intake by cell- dehydrated rats. Physiology & Behavior 76,501-505,2002
3. Maghnie M, Lorini R, Marni E. Hyponatremia and seizures during desmopressin acetate treatment in hypothyroidism. J Pediatr ,116: 835-836, 1990
4. Tahincioğlu, Z. Orta kulak patolojilerinde multifrekans timpanometri bulguları. Yüksek lisans tezi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Bölümü, Ankara, 2003
5. Lee, KJ. Audiology ,Essential Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Tenth Edition, USA, Mc Graw- Hill Medical;24-65,2012
6. Lawrence M. Introduction to Inner Ear (Fluid) Physiology. Otolaryngology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; p. 199–217, 1991
7. Yaman, S. Kobaylarda Dehidrasyonun İç Kulak Üzerine Etkisinin Distorsyon Ürünü Otoakustik Emisyon Ölçüm Yöntemleri ile Fonksiyonel Olarak Araştırılması, Uzmanlık Tezi, T.C Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Kulak Burun Boğaz ve Baş- Boyun Cerrahisi Kliniği, İstanbul, 2004
8. Çakır, N. Otolaringoloji, Baş ve Boyun Cerrahisi. 2. Baskı , İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri,2-15, 1999
9. Colletti V. Tympanometry from 200 to 2000 Hz probe tone. Audiology ,15:106-19,1976
10. Iacovou E, Vlastarakos PV, Ferekidis E, Nikolopoulos TP. Multi-frequency tympanometry: clinical applications for the assessment of the middle ear status. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 65:283-7,2013
11. Gelfand SA, Essential of Audiology, New York, Thieme, 226-236, 2001
12. Uzun C ve ark. Method of measuring transient evoked otoacoustic emissions in guinea pigs. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 7:97-105, 2000
13. Brown AM, McDowell B, Forge A. Acoustic distortion products can be used to monitor the effects of chronic gentamicin treatment. Hear Res 42:143-56,1989
14. Kim S FD, Frisina RD. Effects of age on contralateral suppression of distortion product otoacoustic emissions in human listeners with normal hearing. Audiology Neurotol 7:348-357,2002
15. Canalis RF, Lambert PR. The Ear: Comprehensive Otology, Philedelphia: Williams & Wilkins; 39-51, 2000
16. Akyıldız, AN. Otitis media. Çocukluk Çağı Kulak Burun Boğaz Hastalıkları-1, , Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi,15-24, 2000
17. Koç, C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, Ankara, Güneş Tıp Yayınevi, 51, 2004
18. Schuknecht HF, Gulya A.J. Anatomy of The Temporal Bone With Surgical Implications. 3th edition. New York, Informa Healthcare, 291, 2007
19. Uygur K, Kılıçkaya M, Tüz, M. Kronik otitis media cerrahisinde fonksiyonel sonuçlarımız. Türkiye klinikleri KBB 1:148-152, 2001

20. Akyıldız AN, Kulak Hastalıkları ve Mikroirürüjisi-1. Ankara: Ongün Kardeler Matbaacılık, 29-34,1986
21. Seikel JA, King DW, Drumright DG. Anatomy and Physiology for Speech, Language and Hearing, New York, Delmar Learning Press. 441-447,2005
22. Koç, C. Kulak Burun Boğa Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, 52-56, 2004
23. Swartz JD, Harnsberger RH. Imaging of The Temporal Bone, 3th edition, New York, Thieme Publishers Inc. 45-70,1998
24. Akyıldız AN, Kulak Hastalıkları ve Mikroirürüjisi-1. Ankara: Ongün Kardeler Matbaacılık,118-160,1986
25. Akyıldız AN, Kulak Hastalıkları ve Mikroirürüjisi-1. Ankara: Ongün Kardeler Matbaacılık, 65-89,1986
26. Cinsi, E. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları 1, Eskişehir, Etam Matbaacılık,12-19,1995
27. Moller AR. Hearing Anatomy, Physiology and Disorders of the Auditory System, 2nd edition,USA, Elsevier, 6-10,2006
28. Pabuşçu, Y. Bilgisayarlı Tomografi: 23. Ulusal Radyoloji Kongresi, Nürol Matbaacılık A.Ş. Ankara, 52-70,2002
29. Belgin, E. Periferik işitme sisteminin anatomi ve fizyolojisi(Bölüm 3) , Temel Odyoloji, (Belgin E, ed), Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, 30, 2015
30. Moller M, Hearing Its Physiology and Pathophysiology, California, Academic Press, 74-75, 2000
31. Erdem, T. Otoakustik Emisyonların Klinikte Kullanım Alanları (Çeşitli Tiplerde İşitme Kaybı Gösteren veya İşitme Taraması Yapılan 116 Olgunun 287 Kulağı Üzerine yapılan Çalışma), Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim dalı, İzmir, 1998
32. Karasalihoğlu, AR. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 3. Baskı. Ankara. Güneş Tıp Kitabevleri,2003
33. Akkın, SM. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Baş Ağrıları- Baş Dönmmeleri Sempozyumu. Vestibüler Sisteminin Fonksiyonu Anatomisi, İstanbul, 133-145,1998
34. Austin, DF. Kulak anatomisi. Otolaringoloji , Baş ve Boyun Cerrahisi (Ballenger JJ, Snow J.B ed). 15. Baskı, İstanbul, Noel Tıp Kitabevleri, 838-857,2000
35. Graaff VD. Senses of hearing and balance. Human Anatomy(Graaff VD, ed). Sixth Edition. USA, The McGraw- Hill Company:16-30, 2001
36. Albinin N, Hellström S, Stenfors LE, Cerne A. Middle ear mucosa in rats and humans. Ann Otol- Rhinol Laryngol,126:2-15,1986
37. Kemp, DT. Otoacoustic emissions: Concepts and origins. Active Processes and Otoacoustic Emissions In Hearing (Manley GA, Fay R, Pappers AR, eds).. New York, Springfield,1-38, 2008
38. Donaldson CA, Duckett L. Anatomy of the ear. Otolaryngology. (Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL,eds) W- Saunders Company, 1: 23-58,1991
39. Judkins RF, Lie H. Surgical anatomy of the rat middle ear. Otolaryngol Head and Neck Surgery, 117:438-447,1997
40. Zimme WM, Deborah FR, Sounders JC. Middle ear developmentt VI: structural maturation of the rat conducting apperatus,Anat Rec 239(4),475-484,1994

41. Daniel HJ, Fulghum RS, Brimn J, Borett KA. Comparative anatomy of eastachian tube and middle ear cavity in animal models otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* ,91: 82-89,1982
42. Hellström S, Salem B, Stenfors LE. Anatomy of the rat middle ear. A study under the dissection miscroscope. *Acta Anat* . 112: 346-352,1982
43. Hebel R, Stromberg MW, Anatomy of The Labaratuary Rat. Baltimore: Williams& Wilkins Com, 1976
44. Antonia J, Oliverio A. Understanding the anatomy of ears from guinea pigs and rats and its use in basic otologic research, *Otorrinolaringol*,75:43-49,2009
45. Gibbs RA et all. Genome sequence of the brown norway rat yields insight into monolian evolution. *Nature*, 428(6982): 493-521,2004
46. Morsi NM, Antimicrobial effect of crude extract of nigella sativa on multiple antibiotics- resistant bacteria. *Acta Microbial Pol*,49: 63-74,2000
47. Thorne M,et all. Cochlear fluid space dimensions for six species derived from reconstructions of three dimensial magnetic resonance images. *Laryngoscope* 109(10):1661-1668,1999
48. Atar Y, Topaloğlu İ, Saltürk Z, Uğraş H. Sağlıklı erişkin sıçanlarda işitmenin distorsiyon ürünü otoakustik emisyon ölçüm yöntemi ile değerlendirilmesi. *Genel Tıp Dergisi* 21(4):131-136,2011
49. Sichel YJ, Plotnik M, Cherny L, Elidan J, Sohmer H. A unique animal for auditory research. *J Basic Clin Physy Pharm* 8:206-218,1997
50. Göksu N ve ark. Anatomy of the guinea pig temporal bone. *Ann Otol Rhinol Laryngol*,1001:699-704,1992
51. Ballenger JJ, Snow JB. Anatomy of the ear. *Otolaryngology Head Neck Surgery* 15th ed. Baltimore, Williams& Wilkins. 830-837,2000
52. Yenigün, A. Timokinon tedavisinin akustik travmaya bağlı iç kulak hasarı üzerine protetif etkisi. Uzmanlık tezi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fak Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim dalı, İstanbul,2012
53. Şekil 2.3. Erişim: (<http://www.intechopen.com/books/pharmacology-and-therapeutics/molecular-modelling-based-investigations-of-a-mutant-protein-in-patients-with-hearing-loss>) Erişim tarihi: 24.05.2016
54. Goode RL, Perilymph hypertension and the indirect measurement of cochlear pressure. *Laryngoscope* 91:1976-1713,1981
55. Özgirgin N, Çelik O. Otokleroz. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi İstanbul. Turgut yay. 1:12-217, 2002
56. Shanks E, Tympanometry. *Ear and hearing*: 5(5):268-280,1984
57. Stach BA. Clinical Audiology: An Introduction. 2nd edition. New York, Delmar, 313-331,2010
58. Esmer, N, Akıner MN, Karasalihoğlu AR, Saater MR. Klinik Odyoloji, Ankara, Özışık Matbaacılık, 92-93, 1995
59. Akyıldız AN. İşitme denge organının anatomik ve fonksiyonel muayenesi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi (Akyıldız AN, ed) Bilimsel Tıp Kitapevi, Ankara, 172-173, 1998
60. Akyıldız AN, Kemalol YK. Çocukluk Çağı Kulak Burun Boğaz Hastalıkları 1. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 123-128, 2000
61. Martin FN, Clark JG. Introduction to Audiology, 12nd ed., USA, Pearson P, 2015

62. Baldwin M. Choice of probe tone and classification of trace patterns in tympanometry undertaken in early in early infancy. *Int J of Aud.* 45: 417-427, 2006
63. Şekil 2.4 Erişim: (http://www.cybersight.org/bins/volume_page.asp?cid=1-2630-2698-2700) Erişim tarihi: 05.05.2016
64. Terkildsen K, Thomsen K. The influence of pressure variation on the impedance of the human ear drum. *J Laryngol Otol* 73: 409-418,1959
65. Margolis RH, Van KJ, Wilse RH, Creten WL, Multifrequency tympanometry in normal ears. *J of Audiology*, 24:44-53, 1985
66. Ögüt F, Şerbetçioğlu B, Kirazlı T, Kırım g, Gödeş J. Results of multifrequency tympanometry measures in normal and otosclerote middle ears, *Int J of Aud* 47: 615-620, 2008
67. Shanks J, Shelton C, Basic principles and clinical applications of tympanometry. *Clinical Audiology* 24(2):299-328,1991
68. Gok U, Bulut Y, Keleş E, Yalçın S, Doymaz s. Bacteriological and PCR analysis of clinical material aspirated from otitis medi with effussion. *Int j of Ped Orl* 60:49-54,2001
69. Shim HJ, Kang HH, Ahn JH, Chung JW. Retinoic acid applied after noise exposure can recover the noise- induced hearing loss in mice. *Acta Otolaryngol*, 129(3):233-238,2009
70. Kemp, DK. Stimulated acoustic emissions from withing the human auditory aystem. *Journal of Acoustic Society of America*:1386-1391,1978
71. Özturan O, Lew H, Jerger J. Otoakustik emisyon ve klinik uygulamaları. *KBB İhtisas Dergisi*,2:194-205,1994
72. Spoendlin H. Differentiation of coclear afferent neurons. *Acta Otolaryngol.* 91(5-6), 451-456,1981
73. Bright KE. Spontan Otoacoustik Emissions Clinical Applications. New York Stuttgart Thieme,46-62,1997
74. Robinette MS, Glatke TJ, Otoakustic emissions. *Audiology:Diagnosis.* (Roese V, Hosford D, eds). New York, Thieme Medical Publishers Inc. New, 503-526,2000
75. Kiney PR, Zwolan TA. Diagnostic and rehabilitative audiology. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* (Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE,eds) Mosby Year Book, USA,4: 2875-2893,1998
76. Hall JW, Baer JE, Chase PA, Schwater MK. Clinical application of otoacosutic emissions: what do we know about factors influencing measurement and analysis? *Otolaryngol Head and Neck Surg.*110(1): 22-38,1994
77. Kemp DT. Otoacoustic emissions, trawelling waves and coclear echanism. *Hear Res*, 22:95-104,1986
78. Mc Coy MJ, Franklin D, Lonsbury BL, Martin GK. Evoked otoacoustic emissions test- retest reliability *ASHA* 32:155,1990
79. Mc Fadden D, Plattsmier HS. Aspirin abolisher spontan otoakoustic emissions. *Journal of Acoustic Society of America.*76:443-448,1984
80. Probst R, Lonsbury BL, Martin M, Martin GK. A review of otoacoustic emissions. *Journal of Acoustic Som.*89:2027-2067,1991
81. Stenklev NC, Laukli E. Transient evoked otoacoustic emissions in the elderly. *J. Audiology* 4:87-94,2003

82. Mazelova J, Popelar J, Syka J. Auditory function in presbycusis: Oeripheral vs central changes. *Exp Gerantol*,38;87-94,2003
83. Dhar S, Hall JW. Otoacoustic Emission:Principles, Procedures and Protocols, San Diego,Plural Publis Inc.55,2009
84. Kim DO, Leonard G, Smurzynski J, Jung MD. Otoacoustic Emissions and Noise-Induced Hearing Loss: Human Studies in Coclear Mechanism. *Laryngoscope*,98-105,1997
85. Ecdet, T. Sıvı- Elektrolit Dengesi bozuklukları, *ANKEM dergisi*, 17(4) 377-380, 2003
86. Campell KCM, Durrant J. Audiological monitorring for ototoxicity. *The Otolaryngologic clinics of nort america*: 26(5); 903-917,1993
87. Norton SJ. Coclear function and otoacoustic emission. *Semin Hear*. 13:1-14,1992
88. Probst R, Horris FB, Hauser R. Clinical monitorring using otoacoustic emissions. *British Journal of Audiology*. 27:85-90,1993
89. Kathleen CM, Campbell M, Durrant J. Audiologic monitoring for ototoxicity. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 76:442-448,1984
90. Moulin A, Bera JC Collet L. Distortion product otoacoustic emissions and sensoryneural hearing loss. *Audiology* 33:305-326,1994
91. Plinkert P, Kröber S. Early detection of cisplatin- induced ototoxicity using evoked otoacoustic emissions. *Laryngorhinootologie*, 70:457-462,1991
92. Wang Y. The study of distortion product otoacoustic emissions in pseudoanacusia. *Noise Health*, 19: 22-26,2003
93. Kemp DT, Brown AM. Ear canal acoustic and round window electrical correlations of 2f1-f2 generated in the cochlea. *Hear Res*.13:39-46,1984
94. Whitegead M, Lonsboy BL, Martin G. Evidence for 2 discrete sources of 2f1-f2 distortion product otoacoustic emissions in rabbits: differential dependence on stimulus parameters. *J. Acoustic Society of America*. 41: 1587-1607,1992
95. Sawka MN, Cheuvrant SN, Carter R. Human water needs. *Nutrition Reviews*, 63(6), 30-39, 2005
96. Aytuğ, N. Köpek ve Kedilerin İç Hastalıkları Klinik El Kitabı, 2. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2012
97. Kirby, R. Emergency Medicine and Critical Care. 0th edition. USA, Merck&Co, 2010
98. Stanzani G, Chan L. Controversies in fluid therapy. *European Journal of Comp Animal Practice*. 24(2), 14-23, 2014
99. Bilal, T. Sıvı Sağaltımı. İstanbul, İstanbul üniversitesi yay no: 5002, veteriner fak yay no:30 1-2, 2010
100. Reece WO, Veteriner fizyolojisi -2 (12nd ed) (Yıldız S, çev) Malatya, Medipres ,37-42,2008
101. Boag AG, Coe PR, Martinez TA, Hughes D. Acid- base and electrolyte abnormalities in dogs with gastrointestinal foreign bodies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19:816-821, 2005
102. Birman H. Vücut sıvı elektrolitler ve asit- baz dengesi, *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2(18) 1-9, 2006
103. Berk L, Rana S. Hypovolemia and dehydration in the oncology patient. *The Journal of Supportive Oncology*. 4 (9) 447-454, 2006
104. Dökmeci, İ. Farmakoloji Temel Kavramlar, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 580-585, 2000

105. Bilal, T. Kedi ve Köpek İç Hastalıkları. İstanbul, Noel Tıp Kitapevi, 698, 2013
106. Aydın A. Dehidrasyon ve intravenöz sıvı tedavisi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Yaz İshalleri- Besin Zehirlenmeleri Sempozyumu, İstanbul, 45, 61, 1998
107. Kavouras, SA. Assessing hydration status, Curr Opin Clin Nutr Metal Core 5(5), 519-524, 2002
108. Micro-osmometer, Erişim: <http://www.aicompanies.com/product/3320-single-sample-micro-osmometer/> Erişim tarihi: 23.04.2016
109. Brownell W, halter J, Saggau P. Computational modeling and measurement of electro-osmosis. NSF Partnership in Nanotechnology Conference, 2001
110. Salt AN, Demott J. Endolymph volüm changes during osmotic dehydration measured by two techniques. Hear Res. 90(1-2); 12-23, 1995
111. Richter B, Hauser R, Lohle E. Dependence of distortion product otoacoustic emissions amplitude on primary tone stimulus levels during middle ear pressure changes. Acta Otol. 114(3); 278-284, 1994
112. İçmen, D. Multifrekans timpanometri ölçümlerinin seröz otitis media ve sağlıklı çocuklarla karşılaştırılması. Yüksek lisans tezi, Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Odyoloji, Konuşma, Ses Bozuklukları Bölümü, Ankara, 2014.
113. Sezin RK, Normal işitmeye sahip yetişkinlerde multifrekans timpanometri normalizasyon değerleri. Yüksek lisans tezi, Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim dalı, Odyoloji Konuşma Ses Bozuklukları bölümü, Ankara, 2011
114. Öğüt F, Multifrekans timpanometri ölçümlerinin otosklerotik ve normal orta kulaklardakikarşılaştırılması. Yüksek lisans tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Odyoloji Bölümü, İzmir, 2006
115. Bilgen C, Meniere hastalığında multifrekans immitansmetrenin değeri. Yüksek lisans tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Odyoloji Bölümü, İzmir, 2007
116. Göde S, Epizodik vertigonun ayırıcı tanısında uyarılmış vestibüler kas potansiyelleri ve multifrekans empedansmetreninkatkısı. Uzmanlık tezi, Ege Üniversitesi , Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim dalı, İzmir, 2010
117. Stieve M, Hedrich H, Majallal H, Behrams P, Müller P, Lenarz T. Normative data of multifrequency tympanometry in rabbits. Labarotory Animals. 42; 320-325, 2007
118. Stieve M, Hamidreza M, Battmer RD, Winter M, Lenarz T. Multifrequency tympanometry: Experimental application afetr implantation of ossicular replacement prosthesis in rabbits. Otology& Neurotology 28: 875-77, 2007
119. Robert H, Patricia L, Fultan S&S. MFT and histapathology in chinchillas with experimentally prodeuced middle ear pathologies. Acta Otol 118: 216-225, 1998
120. Valvik BR, Johnson M, Laukli E. MFT preliminary experiences with a commercial available middle-ear analyser. Audiology 33: 245-253, 1994
121. Colleti V, Fiorino G, Sittani V et all. Mechanism of the middle ear in otosclerosis and stapedplasty. Acta Otol 113: 637-641, 1993
122. Biasi D, Fiorino F, Carletto A et all. Middle ear function in rheumatois arthritis: a multiple frequency tympanometris study. Clinical Exp. Rheumatol 14: 243-247, 1996

123. Bianchedi M, Croce A. Multifrequency tympanometry in meniere diseases preliminary results. *Acta Otol.* 16(1): 1-5,1996
124. Giannini P, Marciano E, Saulino C et all. Middle ear involvement in children with chronic rheumatoid juvenile arthritis. *Eur Arch Otol* 1: 30-33, 1997
125. Gersdoff M. Clinical value of multifrequebcy tympanometry. *Acta Otol* 34(3): 270-278, 1980
126. Horner KC, Lenoir M, Bock GRDistortion product otoacosutic emissions in hearing impaired mutant mice. *Journal of Acoustic Society of America* 78: 1603-1611,1985
127. Hatzopoulos S, Stefero DM, Campbell KCM et all. Cisplatin ototoxicity inthe spragu dawley rat evaluated by distortion product otoacoustic emissions. *Audiology* 40:253-263, 2001
128. Barbara M, Bopper-sjöback D, Rlask- Andersen H, Flippo R. Does severe water deprivation affect the inner ear? *The Journal of Laryngology and Otology* 103: 22-29, 1989
129. Ridenour BD, Meyerhoff WL, Gerlan GM. Summating potential/ action potential ratio in normal ears: effects of dehydration. *EmERICAN Journal of Otology* 14(1):24-30,1993
130. Noi O, Makimoto K. Comparative effects of glycerol and urografin on cochlear blood flow and serum osmolarity. *Hear Res.*123: 55-60, 1998
131. Suckfull M, Winkler G, Thein E, Roab S, Schorn K, Mees K. Changes in serum osmolarity influence the function of outer hair cells. *Acta Otolar yngol.* 119:316-321, 1999
132. Sandra M, Water V. Auditory dehydration testing: glycerol versus urea. *American Journal of Otology.* 7:200-203,1986
133. Brownell W, Shehata W. The effect of cytoplasmatic turgor pressure on the static and dynamic mechanical propoities of outer hair cells. Dallas, P (ed). *Lecture Notes in Biomathematics.* 87: 52-60, Berlin, Illus paper, 1990
134. Baskabadi H, Anvarifor F, Nourizadeh N. Could neonatal hypernatremia dehydration influence hearing status? *Iranian Journal of Otol.* 26(1) 13-18, 2014
135. Choi CH, Oghalai JS. Perilymph osmolality modulates cochlear function. *Laryngoscope* 118(9):1621-1629, 2008