

T. C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

**İVF (İN VİTRO FERTİLİZASYON) TEDAVİSİ
ALAN HASTALARDA İŞİTME EŞİK
SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Berrin AYDIN

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Özgür YÖRÜK

ERZURUM 2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

İLGİ: 04.05.2017 tarih ve 1700132307 sayılı yazınız.

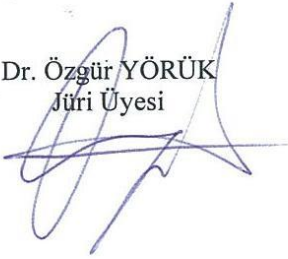
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş. Gör. Dr. Berrin AYDIN “İVF(İn Vitro Tedavisi Alan Hastalarda İşitme Eşik Seviyelerinin Değerlendirilmesi” konulu tezini incelemek üzere tez jürisi 09.05.2017 tarihinde toplanmış ve ilgili tez öğrencisinin tez savunmasını almıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz. 09.05.2017


Prof. Dr. Bülent AKTAN
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Özgür YÖRÜK
Jüri Üyesi



Yrd.Doç. Dr. Sezgin KURT
Jüri Üyesi



İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
GRAFİKLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR DİZİNİ	VI
TEŞEKKÜR	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Periferik İşitme Sisteminin Anatomi ve Fizyolojisi.....	3
2.2. İşitme Kayıpları.....	11
2.3. Odyolojik Değerlendirme.....	14
2.4. İVF (İn Vitro Fertilizasyon)	23
2.5. Östrogen ve Progesteron	28
3. MATERYAL ve METOD	29
3.1. Hastaların Seçimi ve Grupların Belirlenmesi	29
3.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri	29
3.3. Kimyasal Maddeler, Kullanılan Sistem ve Cihazlar	30
3.4. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	56
KAYNAKLAR	58

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Ortalama Yaş, Östrojen, Progesteron Düzeyleri.....	31
Tablo 4.2. Yaş Aralıklarına Göre Hasta Dağılım Oranları.....	32
Tablo 4.3. Çalışmanın Başında Yaş İçin Elde Edilen Saf Ses İşitme Eşiklerinin ANOVA F ve Olasılık Değerleri	32
Tablo 4.4. Çalışmanın Başında E2 İçin Elde Edilen Saf Ses İşitme Eşiklerinin ANOVA F ve Olasılık Değerleri	33
Tablo 4.5. Çalışmanın Başında P2 İçin Elde Edilen Saf Ses İşitme Eşiklerinin ANOVA F ve Olasılık Değerleri	33
Tablo 4.6. Timpanogram İçin Çalışmanın Başında Elde Edilen Komplians Değerlerinin ANOVA F ve Olasılık Değerleri	34
Tablo 4.7. Otoakustik Emisyon İçin Çalışmanın Başında Elde Edilen İşitme Eşiklerinin ANOVA F ve Olasılık Değerleri	34
Tablo 4.8. Çalışmanın başında Östrojene bağlı Otoakustik Emisyon Ölçümlerinde Elde Edilen İşitme Eşiklerinin ANOVA F ve Olasılık Değerleri	35
Tablo 4.9. Çalışmanın başında Progesterona bağlı Otoakustik Emisyon Ölçümlerinde Elde Edilen İşitme Eşiklerinin ANOVA F ve Olasılık Değerleri.....	35
Tablo 4.10. Çalışmanın Sonunda Östrojen Düzeylerine Göre Hasta Dağılım Oranı	36
Tablo 4.11. Çalışmanın Sonunda Progesteron Düzeylerine Göre Hasta Dağılım Oranı	36
Tablo 4.12. Odiyogram İçin Çalışmanın Sonunda Elde Edilen Saf Ses İşitme Eşiklerinin Yaşa Bağlı,ANOVA F ve Olasılık Değerleri	37
Tablo 4.13. Odiyogram İçin Çalışmanın Sonunda Elde Edilen Saf Ses İşitme Eşiklerinin Östrojene Bağlı, ANOVA F ve Olasılık Değerleri	37
Tablo 4.14. Çalışmanın Sonunda Östrojen Gruplarına Göre Sağ Kulak Hava Yolu Ortalamaları (Odiyogram)	38
Tablo 4.15. Çalışmanın Sonunda Östrojen Gruplarına Göre Sol Kulak Hava Yolu Ortalamaları (Odiyogram)	38

Tablo 4.16. Çalışmanın Sonunda Östrojen Gruplarına Göre Sağ Kulak Kemik Yolu Ortalamaları (Odiyogram)	39
Tablo 4.17. Çalışmanın Sonunda Östrojen Gruplarına Göre Sol Kulak Kemik Yolu Ortalamaları (Odiyogram)	39
Tablo 4.18. Odiyogram İçin Çalışmanın Sonunda Elde Edilen Saf Ses İşitme Eşiklerinin Progesterona Bağlı, ANOVA F ve Olasılık Değerleri	40
Tablo 4.19. Çalışmanın Sonunda Progesteron Gruplarına Göre Sağ Kulak Hava Yolu Ortalamaları (Odiyogram)	40
Tablo 4.20. Çalışmanın Sonunda Progesteron Gruplarına Göre Sol Kulak Hava Yolu Ortalamaları (Odiyogram)	41
Tablo 4.21. Çalışmanın Sonunda Progesteron Gruplarına Göre SağKulak Kemik Yolu Ortalamaları (Odiyogram)	41
Tablo 4.22. Çalışmanın Sonunda Progesteron Gruplarına Göre Sol KulakKemikYolu Ortalamaları (Odiyogram)	42
Tablo 4.23. Timpanogram İçin Çalışmanın Sonunda Yaş, E2, P2 İçin Saptanan Kompliansın Değerlendirilmesi	44
Tablo 4.24. Otoakustik Emisyon İçin Çalışmanın Sonunda Elde Edilen İşitme Eşiklerinin Yaşa Bağlı, ANOVA F ve Olasılık Değerleri	46
Tablo 4.25. Otoakustik Emisyon İçin Çalışmanın Sonunda Elde Edilen İşitme Eşiklerinin Östrojene Bağlı, ANOVA F ve Olasılık Değerleri	46
Tablo 4.26. Otoakustik Emisyon İçin Çalışmanın Sonunda Elde Edilen İşitme Eşiklerinin Progesterona Bağlı, ANOVA F ve Olasılık Değerleri	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Periferik İşitme Sistemi	3
Şekil 2.2. Koklea'dan Bir Kesit ve Corti Organı	9
Şekil 2.3. MAİCO MA 53 Odyometre Cihazı	15
Şekil 2.4. İnteracoustics AT235/h Timpanometre Cihazı	18



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1. Sağ Kulak Hava Yolu İçin Çalışmanın Başı, Ortası ve Sonunda	
Ölçülen Saf Ses Eşiklerinin Karşılaştırılması	42
Grafik 4.2. Sağ Kulak Kemik Yolu İçin Çalışmanın Başı, Ortası ve Sonunda	
Ölçülen Saf Ses Eşiklerinin Karşılaştırılması	43
Grafik 4.3. Sol Kulak Hava Yolu İçin Çalışmanın Başı, Ortası ve Sonunda	
Ölçülen Saf Ses Eşiklerinin Karşılaştırılması.....	43
Grafik 4.4. Sol Kulak Kemik Yolu İçin Çalışmanın Başı, Ortası ve Sonunda	
Ölçülen Saf Ses Eşiklerinin Karşılaştırılması	44
Grafik 4.5. Tedavinin Başı, Ortası ve Sonunda Timpanogram Değerlendirmeleri ..	45
Grafik 4.6. Timpanogram Testlerinde, Tedavinin Sonunda Sağ ve Sol Kulaktaki	
Fark Derecesi	45
Grafik 4.7. Sağ Kulak İçin Çalışmanın Başı ve Sonunda Ölçülen Otoakustik	
Ölçümlerin Karşılaştırılması	47
Grafik 4.8. Sol Kulak İçin Çalışmanın Başı ve Sonunda Ölçülen Otoakustik	
Ölçümlerin Karşılaştırılması	48

KISALTMALAR DİZİNİ

ABR	: İşitsel Beyin Sapı cevabı
CC	: Klomifen Sitrat
daPa	: Tepe Basıncı
dB	: Desibel
DTH	: Dış tüylü hücreler
DPOAE	: Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon
E ₂	: Östrojen
FSH	: Folikül Stimülan Hormon
GnRH	: Gonadotropin Stimülan Hormon
hCG	: Human Koryonik Gonadotropin
HY	: Hava Yolu
HL	: Hearing Level
Hz	: Hertz
İVF	: İn Vitro Fertilizasyon
İTH	: İç Tüylü Hücreler
kHz	: Kiloherertz
KY	: Kemik Yolu
LH	: Luteinizan Hormon
ng	: Nanogram
p	: probability
P ₂	: Progesteron
Pg	: Pikogram
SPL	: Sound Pressure Level
TEOAE	: Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyon

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında her türlü destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım hocam, Prof. Dr. Özgür YÖRÜK'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr. Bülent AKTAN, Prof. Dr. Enver ALTAŞ, Prof. Dr. Harun ÜÇÜNCÜ, Yrd. Doç. Dr. Vahit MUTLU, Yrd. Doç. Dr. M. Sıtkı GÖZELER ve Yrd. Doç. Dr. M. Sedat SAKAT, Yrd. Doç. Dr. Arzu TATAR'a,

Odiyoloji testlerinin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Kürşat AKKEÇE ve odiyoloji uzmanı Yasemin ÖZTÜRK'e,

Hayatım boyunca yanımda olan ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen sevgili eşim Uzm. Dr. Mesut AYDIN'a ve canım aileme, Yrd. Doç. Dr. Gökhan Erkal'a

Kliniğimiz hemşire, sekreter, personel ve asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Dr. Berrin AYDIN

ÖZET

İVF (İn Vitro Fertilizasyon) Tedavisi Alan Hastalarda İşitme Eşik Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada, İn Vitro Fertilizasyon tedavisine karar verilen 60 hastada, tedavinin başında, ortasında ve sonunda, tedavinin etkisi ile değişen kan östrojen ve progesteron hormon düzeyleri ile hastalarda işitme eşik seviyelerinde değişim olup olmadığının değerlendirmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, in vitro fertilizasyon tedavisine karar verilen ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak, Burun ve Boğaz Anabilim Dalı, Odyoloji ünitesinde işitme eşik seviyeleri ölçülen 60 hasta alınmıştır. Hastaların otoskopik muayeneleri Kulak, Burun ve Boğaz Polikliniğinde her hasta için test öncesi sağ kulak ve sol kulak olarak ayrı ayrı yapılmıştır. Otoskopik muayeneleri normal olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara yapılan işitme değerlendirmeleri ile eş zamanlı olarak östrojen ve progesteron düzeyleri bakılmıştır. Hastalar, in vitro fertilizasyon tedavisinin başında, ortasında ve sonunda olmak üzere saf ses odyometrisi, timpanogram ve otoakustik emisyon ölçümleri (TEOAE) ile değerlendirildi.

Bulgular: İn vitro fertilizasyon tedavisi almış ve kan östrojen düzeyi yükselmiş olan 60 hastanın odyolojik değerlendirmesinde 2000 Hz ve 4000 Hz frekanslarda hem sağ kulakta hem de sol kulakta işitme düzeyinde anlamlı farklılıklar tespit edildi ($p<0,05$). Ayrıca odyometrik hava yolu ölçümlerinde en iyi işitmenin, östrojen düzeyi en fazla artmış olan hasta grubunda ve 2000 Hz frekansta sol kulakta olduğunu tespit ettik. Progesteron düzeyinin saf ses eşiği üzerine olan negatif etkisi sağ kulakta ve sol kulakta özellikle yüksek frekansta (4000 Hz’de) belirgin olmuştur. Timpanogram ölçümlerinde östrojenin sağ kulak üzerine olan etkisi, progesteronun ise sol kulak üzerine olan etkisi anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). TEOAE (Otoakustik Emisyon) ölçümlerinde in vitro fertilizasyon tedavisine bağlı olarak artan östrojen düzeylerine rağmen, ölçüm yapılan tüm frekans şiddetinde işitme eşiğinde anlamlı değişim izlenmemiştir. TEOAE’de, östrojen ve progesteron düzeyinden bağımsız olarak sağ kulakta 1 kHz, 2 kHz, 3 kHz frekanslarda, sol kulakta 2 kHz ve 4kHz frekanslarda işitme eşiğinde artma eğilimi mevcuttu. Progesterona bağlı olarak çalışma sonunda, sağ kulakta 4 kHz’de anlamlı farklılık saptandı.

Sonuç: İVF tedavisi almış ve kan östrojen ve progesteron düzeyi yükselmiş olan 60 hastanın işitme düzeyine, östrojenin destekleyici yönde katkıda bulunduğu, progesteronun ise negatif yönde etkisi olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: İn vitro fertilizasyon, Odiyogram, Timpanogram, TEOAE

ABSTRACT

Assessment of Hearing Threshold Levels in Patients Receiving IVF (In Vitro Fertilisation) Treatment

Objective: In this study, we aimed to evaluate the changes in hearing threshold levels of 60 patients having in vitro fertilisation treatment with the changes in their blood estrogen and progesterone hormone levels; at the beginning, middle, and end of treatment.

Materials and Methods: Sixty patients who were decided to undergo in vitro fertilisation treatment were included in this study and their hearing threshold levels were measured at the Atatürk University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology. Otoscopic examinations of the patients were made separately for the right ear and left ear before testing for each patient in the Otorhinolaryngology Polyclinic. Patients with normal otoscopic examinations were included in the study. Estrogen and progesterone levels were assessed concurrently with the hearing assessments performed on the patient. Patients were evaluated by pure tone audiometry, tympanogram and otoacoustic emission measurements (TEOAE) at the beginning, middle, and end of in vitro fertilisation treatment.

Results: In the audiological evaluation of 60 patients with in vitro fertilisation treatment and elevated blood estrogen levels, significant differences were found in both right and left ear hearing levels at 2000 Hz and 4000 Hz frequencies ($p < 0,05$). We also found that the best hearing for audiometric airway measurements was in the group of patients with the highest estrogen levels and at the 2000 Hz frequency in the left ear. The negative effect of the progesterone level on the pure sound threshold was evident in the right ear and in the left ear; especially in the high frequency (4000 Hz). The effect of estrogen on the right ear and the effect of progesterone on the left ear were significant ($p < 0.05$) in the tympanometry measurements. Despite the increased estrogen levels due to in vitro fertilisation treatment; in TEOAE (Otoacoustic Emission) measurements, no significant change in hearing threshold was observed in all measured frequency intensity. In TEOAE, there was a tendency in increasing hearing threshold in the right ear at 1 kHz, 2 kHz, 3 kHz frequencies, and in the left ear at the 2 kHz and 4 kHz frequencies; independent of estrogen and progesterone levels. At the end of the study, due to progesterone, a significant difference was detected in the right ear at 4 kHz.

Conclusion: We think that the hearing level of 60 patients whose blood estrogen and progesterone levels were elevated, is affected positively by estrogen and negatively by progesterone.

Keywords: In Vitro Fertilisation, Audiogram, Tympanogram, TEOAE

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İşitme, görme ile birlikte insanoğlunun dış dünya ile iletişimde görev alan en önemli duyularındandır. Ses dalgalarının titreşiminin beyin tarafından algılanabilecek nöral uyarılara çevrilmesi sesin algılanması için temel gereksinimdir.^[1]

Odyolojik değerlendirme objektif ve subjektif olmak üzere iki farklı ses bataryasında gerçekleştirilir. Subjektif testlerde, hastanın verilen uyarılara cevabı dikkate alınır. Ayırıcı tanı için odiyometrik inceleme çeşitli veriler sunsa da objektif ölçümler sonuçların netleştirilmesi için gereklidir.^[2]

İn vitro fertilizasyon (IVF) ya da halk arasındaki adıyla tüp bebek; bir yumurtanın sperm tarafından, vücut dışında (**in vitro**) suni olarak döllenmesi sürecidir. IVF, kısırlık tedavisinde diğer yardımcı üreme yöntemleri başarısız olduğunda kullanılan önemli bir tedavi yöntemidir. İlk İn Vitro Fertilizasyon (IVF) tedavileri uyarılmamış doğal siklularda gerçekleştirilmiştir.

Günümüzde IVF tedavisinde, gonadotropinler multiple foliküler gelişimi uyarmak ve GnRH analogları da prematür Luteinleştirilen Hormon (LH) artışını engellemek için kullanılır.^[3-4]

Bazı araştırmacılar kadınların, yumurtalık döngüsü sırasında bile işitme işlevlerinde değişiklikler yaşayabileceğini belirtmişlerdir. Önceki çalışmalar, yumurtalık döngüsü sırasında üreme hormonlarındaki (östrojen ve progesteron) fizyolojik dalgalanmalar dahi olsa işitsel fonksiyonu etkileyebileceğini düşündürmektedir. Homeostaz ve iç kulak sıvısının biyokimyasal dengesi işitme için gereklidir. Yumurtalık döngüsü sırasında gerçekleşen sodyum ve suyun yeniden emilimindeki değişiklikler, periferik işitsel sistemin işleyişini etkileyebilir ve homeostazı etkileyerek işitsel ve labirent semptomlarına neden olabilir.

Kadınlarda meydana gelen değişikliklerin çoğu luteal fazda gerçekleşir; Bu değişiklikler, sıvı tutma, kilo alımı, artan enerji talepleri, glukoz alımı değişiklikleri, yavaş gastrointestinal transit zaman ve labirent hidropsu (sodyum tutma ve sonuçta ortaya çıkan endolenf hipertansiyona bağlı olarak) içerir. [5-8]

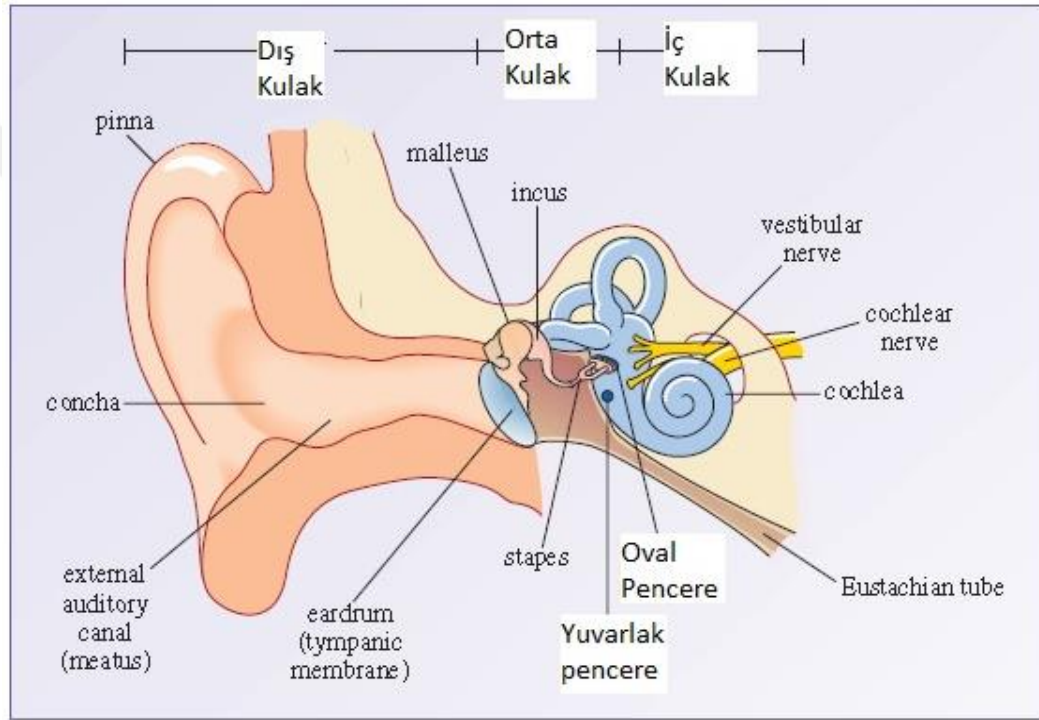
Bu çalışmamızda İVF (İn vitro fertilizasyon) tedavisi alan hastalarda işitme eşik seviyeleri değerlendirilecektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periferik İşitme Sisteminin Anatomi ve Fizyolojisi

İşitme Sistemi, Periferik İşitme Sistemi ve Santral İşitme Sistemi olmak üzere 2 bölümde incelenir. Periferik İşitme Sistemi, dış (outer), orta (middle) ve iç (inner) kulaktan oluşur (Şekil 2.1).^[9]



Şekil 2.1. Periferik İşitme Sistemi

(Kaynak:http://www.palgrave.com/resources/samplechapters/9780333993644_sample.pdf)

Dış kulak: Dış kulak iki yapıdan oluşur;

- Kulak Kepçesi (Pinna, Auricula)
- Dış Kulak Yolu (External Auditory Meatus) veya kulak kanalı (ear canal) (Şekil 2.1)

Dış kulak yolunun bittiği yerde, kulak zarı (tympanic membrane, eardrum) ile orta kulak başlar. ^[10,11] Dış ortamdan gelen ses dalgalarının karşılaştığı ilk organ kulak kepçesidir (pinna, auricula). Kulak kepçesinin şekli çevredeki seslere odaklanmaya yardımcı olur, sesin lokalizasyonunda rol oynar. Kulak kepçesi sesleri toplamaya ve dış kulak yoluna iletmeye yarar. Ayrıca yapısal özelliği nedeniyle sesi filtreleme ve yükseltme görevi de vardır. ^[12,13] Auricula'nın en üst kısmına helix, onun hemen altında ve iç kısımda olan bölümüne antihelix, helix ve antihelix arasında kalan bölüme ise scaphoid fossa adı verilir. Konka (concha) dış kulak yolunun hemen girişinde bulunan çukur kısımdır. Epitel kaplı kıkırdak bir flep olan tragus, kulak kanalının hemen girişinde bulunurken, lobul (kulak memesi) antitragusun hemen altında yerleşmiştir. ^[10,14,15]

Dış kulak yolu (external auditory meatus) veya kulak kanalı (ear kanal):

Çapı ortalama 7 mm, konkadan ölçüldüğünde ise uzunluğu ortalama 2.5-2.7 cm olan bir anatomik yapıdır. Konka ve dış kulak yolu gibi rezonans kaviteleri, hem işitmeye katkı sağlar, hem de rezonans frekansının belirlenmesinde rol oynar. ^[11,16] Dış kulak yolunun, girişteki 1/3'lük bölümü (yaklaşık 8.8 mm) kartilaj dokudan, geri kalan 2/3'lük iç bölümü ise kemik dokudan oluşmuştur. Dış kulak yolu iki yerde daralma gösterir; birincisi kartilaj dokunun bittiği yer, ikincisi ise kemik dokunun başladığı, isthmus adı verilen, timpanik membrana 0,5 cm uzaklıkta olan bölgedir. Dış kulak yolu, serumen (cerumen) veya kulak kiri (ear wax) adı verilen, koruyucu olarak görev yapan bir maddeyle kaplıdır. ^[10, 11, 15]

Dış kulak yolu ses dalgalarını kulak zarına ileten bir yol ise de, görevi sadece sesi iletmek değildir. Ses enerjisi bu yolda ilerlerken yükseltilerek kulak zarına iletilir. Bu durum dış kulak yolunun bir rezonatör olmasından kaynaklanır. Kulak yolunun rezonans frekansı olan 3000-4000 Hz'lerde bu amplifikasyon en yüksek düzeye, özellikle 4000 Hz'de 12 dB'e kadar ulaşır. ^[13,16]

Ses dalgasının, iç kulaktaki corti organına iletilmesi sürecinde başın ve vücudun engelleyici, kulak kepçesi, dış kulak yolu ve orta kulağın yönlendirici ve şiddetlendirici etkisi vardır. Başın ses dalgalarına yaptığı engelleyici etki başın genişliğine göre değişir. Her iki kulak arasındaki uzaklık (interaural mesafe) başın

engelleyici etkisini belirgin hale getiren önemli bir faktördür. Ses yakın kulağa göre 0,6 msn'lik (interaural mesafe) bir zaman farkı ile diğer kulağa ulaşır. ^[15,16]

Başın ses dalgalarının işitilmesinde yaptığı diğer bir etki de Gölge Etkisi (Shadow Effect) 'dir. Ses yönünün karşı tarafındaki kulakta, baş ses dalgalarını bloke ederek ses basıncını azaltır. Shadow etki sesin frekans veya dalga boyuna bağlıdır. Başın gölge etkisi yüksek frekanslarda, düşük frekanslara göre daha fazla basınç azalmasına neden olur. ^[10]

Orta kulak: Orta kulak, kulak zarı, orta kulak kavitesi, orta kulak kemikçikleri, Eustachi tüpü, 2 kas ve 4 ligamentten oluşan ve işitme fizyolojisinde iletim ve amplifikasyon fonksiyonu olan bir yapıdır. Orta kulağın ilk anatomik bölgesi kulak zarı (tympanic membrane, ear drum) 'dır. ^[11,15]

Dış kulak ile orta kulağı birbirinden ayıran kulak zarı, dış kulak yolundan gelen ses dalgalarını kulak kemikçikleri aracılığıyla oval pencereye iletirken, bu ses dalgalarının yuvarlak pencereye ulaşmasını engeller. Daha kısa bir ifade ile zar oval pencere için iletken, yuvarlak pencere için ise yalıtıcıdır. Ses dalgalarının orta kulak iletim elemanlarından geçip iç kulak sıvılarında bir dalga hareketi meydana getirebilmesi için oval ve yuvarlak pencere birbirlerine karşıt fazda titreşebilmelidir. ^[13]

Kulak zarının kalınlığı ortalama 0.1 mm, uzunluğu 10-11 mm ve genişliği 8-9 mm'dir. Kulak zarı, dış kulak kanalında ses dalgalarının oluşturduğu basınç değişikliği ile titreşerek, orta kulaktaki kemikçikleri harekete geçirir. Kulak yolunun son bölümüyle temas eden dış tabaka, ince bir epitel doku ile kaplıdır. Kulak zarının orta tabakası çok önemlidir. Orta tabaka, hem merkezden çevreye doğru uzanan (radyal lifler) hem de daireler halindeki (dairesel lifler) esnek lifleri içerir. ^[10,11]

Kulak zarının gergin olan ve sesi emen alt bölümüne pars tensa denir. Zarın üstteki daha küçük bölümü, orta kulak lifleri yukarıda belirtilen tarzda düzenlenmemiş olduğundan, daha gevşektir ve bu bölgeye pars flaccida adı verilir.

Light reflex veya cone of light (ışık konisi) isimli bölüm ise otoskop ışığını yansıtan bölgedir. ^[11,15]

Ortalama 1 cm² lik alana sahip olan kulak zarının titreşen bölümü 55 mm² kadardır. Kulak zarının her iki yüzü, atmosfer basıncı ile dengelenmiştir. Zarin iç yüzünü, östaki tüpü aracılığı ile farenksten gelen hava dengeler. Böylece kulak zarının içe çökmesi engellenmiş olur. ^[11,17]

Orta kulak, kulak zarı ve iç kulak arasında yer alan ve kemikçik bir zincir oluşturarak akustik enerjinin kulak zarından iç kulağa geçmesini sağlayan 3 kemikçikten meydana gelmiştir. Bunlar malleus, incus ve stapes' tir.

Bu üç kemikçik vücudumuzun en küçük kemik yapılarıdır. Kemikçikler orta kulak boşluğuna ligamentlerle tutunurlar. Kemikçikleri orta kulağa bağlayan 4 adet bağ ve 2 kas vardır. ^[11,15]

Malleus, üç kemikçik içinde en büyük olanıdır. Yaklaşık olarak, 9 mm uzunluğunda ve 25 mg ağırlığındadır. Malleusun uzun kısmı olarak adlandırılan handle veya manubrium, malleusun baş kısmından ince bir boyun ile ayrılmıştır. Malleusun anterior ve lateral parçaları “ anterior malleolar ligament ” ile birbirine bağlıdır. Manubrium, malleusun lateral parçasının sonlandığı yerde timpanik membran ile birleşir. Lateral parçanın timpanik membran ile birleşmesi, anterior ve posterior malleolar kıvrımları (foldları) ve “ pars flaccida ” yı oluşturur. ^[10,15]

Kemikçik zincirin ortanca kemiği olan incus'un ağırlığı 30 mg, uzunluğu ise 7 mm'dir. Kemik zincirin bağlantısında görev alır. İncus'un ana kısmı (gövdesi) malleus'un baş kısmı ile birleşmiştir. Stapes ile birleşimi sağlayacak olan lenticular parçayı oluşturmak için incus'un long process'i yana doğru çıkıntı yapar.

En küçük ve en son kemikçik olan stapes, kemikçik zincirin üçüncü kemikçigidir. Ağırlığı 4 mg, kapladığı alan ise 3.5 mm² dir. Stapes'in baş (kaput) kısmı incus'un lenticular process'i ile birleşirken; boyun (neck) kısmı çatallaşır.

Anterior ve posterior crura ile oluşan ark, stapesin tabanında birbirine yaklaşır. Annular ligament sayesinde stapesin tabanı oval pencereye dayanır. ^[10, 11, 15]

Orta kulakta iki tane çok önemli kas bulunur.

Bu kaslar;

1. M. Stapedius
2. M. Tensor Tympani'dir.

Ses iletimine yardımcı elemanlar arasında orta kulak kaslarının kasılması hem işitme fizyolojisi hem de odyolojik tanı açısından önemlidir.

6 mm uzunluğunda ve 5 mm² çapında olan Stapes kası, normal kulaklarda 70-90 dB'lik ses şiddetinde kasılarak stapes tabanını orta kulağa doğru eker ve i kulağı yüksek şiddetdeki seslerden korur. Bu kas N.Facialis'in (VII. Sinir) stapelial dalı tarafından innerve edilir. M. Stapedius, insan vücudunun en küçük çizgili kasıdır.

25 mm uzunluğunda ve 6 mm² çapında olan Tensor Tympani kası ise, tutunduğu Malleus'u hareket ettirerek kulak zarını gerer veya gevşetir. Böylece zarın akustik impedansını değiştirir. Bu sayede zar seslere karşı daha duyarlı veya duyarsız hale gelir. Ayrıca yüksek şiddetdeki seslerde zarı gevşeterek iç kulağa aşırı derecede ses basıncı gitmesine engel olur. Bu kas N.Trigeminus'un (V. Sinir) mandibuler dalı tarafından innerve edilir. ^[10, 11, 15] Kemik zincirde yer alan 4 ligament, kemiklerin orta kulak boşluğundaki duvarlara tutunmasını sağlar.

staki tüpü (Eustachian /Eustachi tube): Bu yapı, erişkinde yaklaşık 3.5 cm uzunluğunda olan ve nasofarenks'ten orta kulak kavitesine doğru; yukarı, arkaya ve dışa doğru seyir izleyen bir tp şeklindedir.

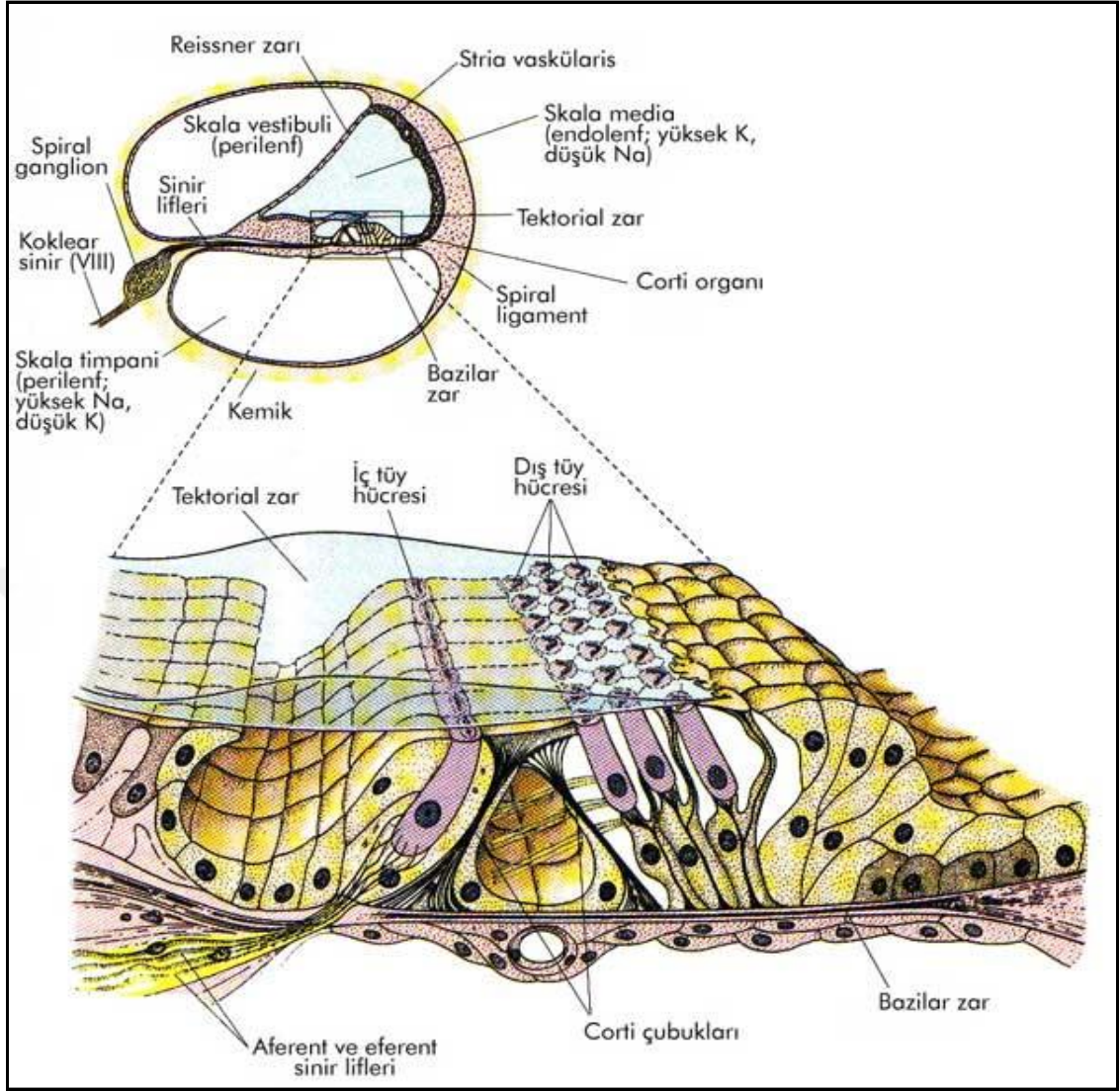
st 1/3 kısmı kemik, alt 2/3 kısmı kartilaj yapıdan oluşmuştur. Normalde kapalı olan tp, çiğneme, yutkunma, esneme hareketleri ile açılarak, orta kulak hava

basıncının dış atmosferik basınç ile dengelenmesini sağlar. Sesin zardan kemikçik sistemine ve iç kulağa iletilmesinde en önemli özellik, kulak zarının her iki tarafta, yani dış ve orta kulak ortamlarında eşit düzeyde basınç etkisine sahip olması gereğidir. Kulak zarı ancak her iki tarafta eşit basınç olduğu zaman en yüksek genlikte titreşir. Daha kısa bir deyişle, en iyi ses iletimi orta kulaktaki basıncın atmosfer basıncına eşit olması ile gerçekleşir. Orta kulakta bu görevi Eustachi tüpü üstlenmiştir. Disfonksiyonlarında ve ani basınç değişikliklerinde ses iletimi bozulur. Mesela 100 mmH₂O'lık su basıncı 1000 Hz'de yaklaşık 6 dB'lik bir işitme kaybına neden olur. ^[10, 15, 18]

İç kulak: İç kulak, işitme organı (cochlea) ve denge organı (vestibular system) 'ndan meydana gelmiştir. Kemik labirent (osseous veya bony labyrinth) ve membranöz labirentten (membranous labyrinth) oluşan iç kulağın, kemik labirenti, vestibül (vestibule), semisirküler kanallar (semicircular canals) ve kemik koklear kanaldan (osseous cochlear canal) meydana gelir. ^[10,15]

Koklea (cochlea) kemik labirent'in salyangoza benzeyen kısmıdır ve iç kulağın primer işitme organıdır, giderek azalan çapı ile kendi üzerinde 2-3/4 kere sarılır ve apexte sonlanır. Merkezi dikey aksına “modiolus” adı verilir, bu yapı iç duvar olarak görev yapar. ^[11,15] Koklea'nın spiral kanalı yaklaşık 35 mm uzunluğundadır ve tüm uzunluğu boyunca iç duvara dayalı kemik spiral lamina ile ikiye ayrılır. Koklea'da içerisinde içi sıvı dolu 3 tane tüp şeklinde yapı bulunur. Kokleadan enine kesit alındığında bu yapılar yukarıdan aşağıya doğru şöyle sıralanır;

1. Scala Vestibuli
2. Scala Media (Cochlear Duct)
3. Scala Tympani



Şekil 2.2. Koklea'dan Bir Kesit ve Corti Organı

(Kaynak: <http://www.bio.miami.edu/tom/courses/protected/ECK/CH07/figure-07-29.jpg>)

Scala Vestibuli ve Scala Tympani en üst kısımda birleşerek helicotrema adı verilen yapıyı oluşturur. Scala Media ise kapalı bir uç halinde helicotremada sonlanır. [10,11,15]

Scala Vestibuli ve Scala Tympani, perilymph (perilenf) adı verilen sodyum oranı yüksek, potasyum oranı düşük bir sıvı ile doludur. Perilenfin iyonik bileşimi sodyumca zengin katyonlu ekstrasellüler sıvılara benzer. Scala Media ise, stria vaskularis denen özel damar ağının aktivitesine bağlı olarak sentezlenip salgılanan, potasyum oranı oldukça yüksek, sodyum oranı düşük olan endolymph (endolenf) adı

verilen bir sıvıyla doludur. Endolenf intrasellüler sıvı özelliğindedir. Endolenf ve perilenf sıvıları birbirlerine hiçbir zaman karışmaz. ^[15,19]

Scala Media ile Scala Vestibuli birbirinden 'Reissner's membran' ile ayrılırken Scala Media ile Scala Tympani'yi 'Basilar Membran' ayırır. Basilar membran toplam 34 mm uzunluğunda olup, apikal uçta daha geniş ve gevşek iken bazal ucu daha dar ve serttir. Koklea'nın bazalinde (stapes'e yakın olan kısmında) dalga boyu kısa olan yüksek frekanslı sesler; apikalinde ise dalga boyu uzun olan alçak frekanslı sesler algılanır. Kokleada basilar membrandan başlayıp işitsel kortekse kadar devam eden bu özelliğe Tonotopik organizasyon adı verilir. ^[10,20]

Basilar membran oldukça kompleks bir yapıdır ve üzerinde 'Corti organı'nı taşır. Corti organı basilar membranın scala media yüzünde yer alan, tüy ve destek hücrelerinden oluşan reseptör bir organdır. Corti organındaki tüy hücrelerinin üstü 'tectorial membran' ile ilişki içindedir. Corti organı sensoriyel (tüylü hücreler) ve destek hücrelerden oluşur. Tüylü hücreler, iç tüylü hücreler (İTH), dış tüylü hücreler (DTH) olmak üzere ikiye ayrılır. Yaklaşık 16.000 civarında olan tüylü hücrelerin %80'ini dış tüy hücreleri (12.500 hücre) oluşturur. Geri kalanlar ise iç tüy hücreleridir (3.500 hücre). İnsan kokleasındaki corti organında bulunan tüy hücreleri birisi iç ve üçü dış olmak üzere dört sıra halinde dizilmiştir. Tüy hücrelerinin temel fonksiyonu mekanik enerjinin elektriki potansiyele çevrilmesidir. ^[21-23]

İşitme siniri: Tüy hücreleri ile temasta bulunan sinir liflerinin sayısı tüy hücrelerinin iki katı kadardır (25.000-30.000). Bu aksonların hücre gövdesi kokleanın içinde bulunan spiral ganglionlardır. Her spiral ganglion hücresi corti organına kısa reseptör lifler, beyin sapındaki koklear nükleuslara ise uzun sinir lifleri gönderir. Yani spiral ganglionlar bipolar hücreler olup bu hücrelerin periferik uzantıları kokleadaki lamina spiralis ossea'nın içinde bulunan kanalcıklardan geçer ve foramino nevrum'dan çıkarak corti organına gelir. Burada sinir lifleri sık bir ağ meydana getirir. Bu ağdan çıkan nörofibriller duyu hücrelerinin etrafını sarar ve hücrelere nüfuz ederek stoplazmaları ile ilişki kurar.

Bipolar hücrelerin santral uzantıları kulak yolunun dibindeki tractus foraminosus'taki deliklerden geçer ve bir araya gelerek işitme sinirini meydana getirir. Bu sinir denge siniri ile beraber sulcus pontobulbaris'in dış kısmından pons'a girer. ^[13,24,25]

İşitme siniri liflerinin tüy hücreleri tarafından uyarılmasında ileri sürülen üç teori vardır. Bunlar mekanik, kimyasal ve elektrikseldir. ^[13]

Sadece elektrikselsel aktivitenin kabul edilmesinden ise, mekanik değişikliklerle hücrenin elektrikselsel aktivitesinin ortaya çıkmasının kimyasal değişikliklerle tüy hücrelerinde meydana geldiğini kabullenmenin en doğru yol olacağı belirtilmektedir. Bu, aşırı uyaran sonucunda gösterilmiş olan geçici elektrikselsel potansiyel azalmasıyla açıklanabilir. Yani, bir kimyasal madde eksikliğinin elektrikselsel potansiyel oluşumunu etkilediği belirtilmektedir. Sonuç olarak, mekanik enerjinin elektrikselsel enerjiye dönüşmesinde elektrokimyasal bir reaksiyonun sorumlu olduğu görülmektedir. ^[13]

Özetle, dış ve orta kulak sesin transferinde ve yükseltilmesinde, koklea ise, sesi elektrokimyasal reaksiyonla elektrikselsel enerjiye dönüştürme ve sesin frekanslarının algılanmasında görevlidir. Dış ve orta kulak iletici, iç kulak dönüştürücü bir görev üstlenmiştir. Üst merkezlere çıkıldıkça kokleadan gelen işitsel uyarıların analiz edildiği santral işitsel fonksiyon mevcuttur.

2.2. İşitme Kayıpları

İşitme kayıplarının etiyolojisi: İşitme insanoğlunun çevresiyle iletişim kurmasını sağlayan en önemli duyularından biridir. İşitme duyusu sayesinde insanlar ana dilini ve konuşmayı öğrenebilmekte ve böylece etrafla iletişim kurabilmektedir.

Çevremizdeki ses dalgaları aurikula tarafından toplandıktan sonra, dış kulak yolu ve orta kulak aracılığıyla kokleaya iletilir. Kokleada mekanik olan ses enerjisinin elektrik enerjisine dönüştürülerek koklear sinire, beyin sapındaki koklear nükleuslara ve subkortikal yollarla serebral kortekse ulaşması, burada sentez ve

yorumlanması ile işitme gerçekleşmektedir. ^[26] İşitme kaybı ise işitme yollarının herhangi bir basamağında meydana gelen patolojiler nedeniyle çevredeki seslerin algılanmamasına denir. İşitme kaybı bireylerin konuşma ve anlama becerilerini bozmakla beraber etrafla iletişim kurmasına engel olur. ^[26]

İşitme kaybı tipleri ve nedenleri: İşitme kaybının pek çok sebebi bulunmaktadır. İşitme kaybı, geliştiği yaşa göre konjenital ve akkiz olarak sınıflandırılabilir. İşitme yollarında patolojinin lokalizasyonuna göre de sınıflandırılabilir.

Patolojinin lokalizasyonlarına göre işitme kayıpları tipleri 5'e ayrılmaktadır.

1. İletim Tipi işitme kaybı
2. Sensörinöral işitme kaybı
3. Mikst Tip işitme kaybı
4. Santral Tip işitme kaybı
5. Fonksiyonel (organik olmayan, psikojenik) Tip işitme kaybı

Erişkinlerde sensörinöral işitme kaybı nedenleri

- Yaşlılığa bağlı işitme kayıpları
- Gürültüye bağlı işitme kayıpları
- Enfeksiyon hastalıkları (Sifiliz, Kronik otitis media, Lyme hastalığı, Kayalık dağlar humması, bakteriyel menenjit)
- Ototoksik ilaç kullanımı
- Travma
- Tümörler
- Menier Sendromu
- Otoskleroz
- Nörolojik nedenler (Benign kafa içi basınç artması, Migren)
- Vasküler hastalıklar (Vertebrobasiler arter patolojileri)

- Hematolojik hastalıklar (Orak hücreli anemiler, Kan viskozite bozuklukları)
- Sistemik kemik hastalıkları (Paget hastalığı)
- Endokrin hastalıklar (DM, hipotiroidi, hipoparatiroidi)
- Metabolik bozukluklar (Hiperlipoproteinemi)
- Kronik böbrek yetmezliği
- Sarkoidoz
- İdiyopatik ani işitme kaybı
- Kalıtsal hastalıklar (Usher sendromu, waardenburg sendromu, osteopetroz)

Ototoksisite: Aminoglikozidler, diüretikler başta olmak üzere kemoterapötik ajanlar, salisilatlar ve antienflematuar ajanlar ototoksisiteye yol açabilir. Özellikle aminoglikozidler kokleanın bazal kıvrımındaki tüylü hücrelerde hasar oluşturarak yüksek frekanslarda sensörinöral işitme kaybına yol açar. Kanamisin ve amikasin daha çok kokleotoksik iken gentamisin, tobramisin ve streptomisin daha çok vestibulotoksik etkiye sahiptir. Bu ajanların uzun süreli kullanılması, daha önce işitme kaybı problemi olması, ilaçlarla birlikte gürültüye maruz kalma, böbrek problemlerinin olması ve diğer ototoksik ilaçlarla birlikte kullanılması durumunda ototoksisite riski artmaktadır. Olgular yüksek frekans (8-14 Hz) odyometri ya da otoakustik emisyonla takip edilmelidir.^[26]

Etakrinik asit ve furosemid gibi diüretikler genellikle tüm frekansları tutan kalıcı işitme kaybına yol açabilirler. Yüksek dozdaki salisilatlar ise düzelebilen işitme kaybına ve tinnitusa neden olabilirler. Sisplatin ise yüksek frekansları tutan kalıcı işitme kaybına yol açar. Nitrojen mustard yüksek dozlarda verilirse iki taraflı kalıcı işitme kaybına yol açar. Topikal olarak kullanılan neomisin, polimiksin B ve propilen glükol kokleotoksik etkiye sahip olabilirler.

Ototoksik ajan alan hastalar tinnitus ve işitme kaybı şikayeti açısından ve otoakustik emisyon ve yüksek frekans (8-14 Hz) odyometri ile yakından takip

edilmelidir. Bol hidrasyona ve ilaç kan serum düzeyine dikkat edilmelidir. Ototoksisite bulguları olan hastalarda ise mümkün ilaçlar bir an önce kesilmelidir. [26]

Ani işitme kaybı: Üç gün veya daha az bir zaman içerisinde komşu üç veya daha fazla frekansta en az 30 dB veya üzerinde sensörinöral işitme kaybı gelişmesine “Ani İşitme Kaybı” denir. Tüm yaşlarda, erkek ve kadınlarda eşit yaygınlıkta görülmekle birlikte, çoğu hasta 30-60 yaşlarındadır. Etiyolojisinde enfeksiyöz, vasküler, membran rüptürü, otoimmün hastalıklar, ototoksik ilaç kullanımı, travma ya da tümöral sebepler rol oynayabilir. Ancak olguların yaklaşık %80-90’ında etiyolojik bir sebep bulunmadığı için idiyopatik ani işitme kaybı ifadesi kullanılmaktadır. [26]

Genellikle işitme kaybı unilateraldir. Olgular bir kulakta işitmenin aniden düşmesiyle kliniğe başvururlar. %70-80 olguda tinnitus, %50 olguda kulakta dolgunluk hissi ve/veya vertigo yakınmaları da görülebilir. Fizik muayenede timpanik membran genellikle normaldir. Rinne negatif, Weber karşı kulağa lateralizedir. Odyolojik incelemede art arda üç frekansta 30 dB veya üzerinde sensörinöral işitme kaybı tespit edilmesi tanı koydurucudur. Alçak ya da yüksek frekansları tutabileceği gibi tüm frekansları da tutabilir. Timpanometrik incelemeler normal değerlerde olup 70 dB’i aşan işitme kayıplarında ipsilateral ve kontralateral stapes refleksi alınamaz. Tedavide steroid, vazodilatatör ajanlar, mikrodolaşıma etkili ajanlar, ürografın, oksijenizasyon ve hiperbarik oksijen tedavisi kullanılmaktadır. Travma ya da tümöral nedenlerde cerrahi tedavi de uygulanabilmektedir. İleri yaş, tedaviye başlama zamanında gecikme, düşük frekansların etkilenmesi, ileri derecede işitme kaybı, vestibüler bulguların eşlik ettiği olgularda prognoz maalesef daha kötü seyretnmektedir. [26]

2.3. Odyolojik Değerlendirme

A. Subjektif değerlendirme: Odyometre, işitme keskinliğinin ölçülmesi amacıyla kullanılan elektronik bir cihazdır.



Şekil 2. 3. MAİCO MA 53 Odyometre Cihazı
(Kaynak:http://www.dhwanihs.com/diag-nostic_equipment.php?id=6)

Odyometreler elektronik yapılarına göre;

- **Analog (Analog)**
- **Dijital (Digital)**
- **Bilgisayar Tabanlı (PC Based)**
- **Hibrit (Hybrid)** olarak sınıflandırılır.

Saf ses odyometri: Saf ses odyometri (*Pure Tone Audiometry*), bireylerin işitmesinin değerlendirilmesinde saf seslerin kullanılması temeline dayanan standart davranışsal testlerden biridir. ^[27,28] Saf sesler, odyometreler aracılığıyla üretilir ve genellikle kulaklıklar veya hoparlörler aracılığıyla sunulur. Odyometreler klinisyene uyarının tipini, frekansını, şiddetini ve hangi yolla verileceğini (*transducer*) seçmesine yönelik fırsatlar tanır.

Periferik işitmenin değerlendirilmesi amacıyla kullanılan ve saf ses üreten ses jeneratörlerine odyometre adı verilir. Standart odyometreler, 125-8000 Hz arasındaki frekanslarda ölçüm yapılmasına olanak sağlarken, 8000-18000 Hz arasındaki yüksek

frekansların değerlendirilmesinde, yüksek frekans (multifrekans) odyometreler kullanılmaktadır.

Odyometrelerin ürettikleri ses şiddeti, işitme kaybı derecesinin belirlenmesinde oldukça önemlidir. Odyometrelerin kalibrasyonunda daha önceden kullanılan dB SPL (*Sound Pressure Level*) yerine, insan kulağı tarafından farklı frekanslarda değişik değerlerde algılanan en düşük ses şiddeti olan dB HL (*Hearing Level*) kabul edilmiş ve **odyometrik sıfır** kavramı kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde odyometrelerin kalibrasyonu odyometrik sıfır kalibrasyon faktörleri dikkate alınarak yapılmaktadır. [29-32]

Odyometreler aracılığıyla belirlenen işitme eşiklerinin kaydedildiği grafiklere odyogram denir. Rutin odyogramlar 125-8000 Hz arasındaki hava ve kemik yolu işitme eşiklerinin gösterilmesinde kullanılır. İşitme kaybının derecesinin belirlenmesinde Saf Ses Ortalaması-SSO (*Pure Tone Average*) esas alınır. Saf ses ortalaması 500, 1000, 2000 Hz'deki işitme eşiklerinin ortalaması hesaplanarak elde edilir. [32,33]

Hava yolu işitme ölçümü: Dış kulak yolundan kulaklıklar aracılığı ile verilen saf seslerle, hastanın duyabildiği eşik seviyesinin belirlenmesi için yapılan ölçümlerdir. Rutin konvansiyonel ölçümlerde genel olarak 125-8000 Hz arası değerlendirilir. Gerektiğinde yüksek frekans odyometri ile 16000-18000 Hz'lere kadar ölçüm gerçekleştirilebilir. Hastanın cevaplarına bağlı olarak elde edilecek bulguların subjektif bir veri olması nedeni ile hastanın test ile ilgili olarak detaylı bilgilendirilmesi önemlidir. Teste algılanması en kolay olan 1000 Hz'den başlanıp yüksek frekanslara doğru ölçümün sürdürülmesi daha sonra da 500 Hz ve daha alçak frekanslara doğru testin uygulanması tercih edilen yöntemdir. Elde edilen eşikler uluslararası standartlarda hazırlanmış odyogram üzerinde belirlenen sembol ve renklerle işaretlenir. İşitme eşiklerinin belirlenmesinde ascending (çıkan) ve descending (inen) yöntemlerle hastanın frekansa özgü gerçek eşikleri belirlenir. Genel uygulamada artış ve azalışlar 5'er dB'lik kademelerle yapılır. Odyometrik ölçümlerde prensip olarak 2,5 dB ve üstü 5 dB'e, 2,4 dB ve altı 0 dB'e uyarlanır. Doğru ve güvenilir eşğin belirlenebilmesi için en az 3/5 doğru cevabın alındığı

değer seçilmelidir. Hava yolu işitme eşiklerinin ölçülmesinde en kritik nokta kulaklar arasındaki ses geçişlerinin kontrolüdür (*interaural attenuation*).^[13,32,34]

Kemik yolu işitme ölçümü: Kokleanın ikinci uyarı yolu kemik yolu titreşimleri ile sağlanır. İşitsel uyarıyı tüm akustik özellikleri ile taşıması hava yolu iletimi kadar mükemmel olmasa da odyolojik tanı için son derece önemli bir değerlendirme kriteridir. Kemik iletimi auricula'nın arkasındaki mastoid çıkıntı (*processus mastoideus*) üzerine yerleştirilen özel tasarımlı ve kalibre edilmiş vibratörler aracılığı ile sağlanır.

Kemik yolu ölçümü 250-6000 Hz arasında gerçekleştirilir. Kemik yolu değerlendirmeleri sensörinöral sistem, hava yolu ise iletim ve sensörinöral sistemi içine alan total sistem hakkında bilgi verir. Kemik yolu ölçümlerinde eşik tespiti için hava yolu ölçümlerinde kullanılan yöntemler geçerlidir. Ayrıca, kafatasında orta hatta yerleştirilen vibratör, *Odyometrik Weber* tanısal değerlendirmede önemli yer tutar. İnsan kulağındaki fizyolojik özelliklere göre dış kulaktan orta kulağa kadar uzanan işitsel yoldaki tıkanmalar (*occlusion*), orta kulak patolojileri, hasta kulağın kemik yolu işitme hassasiyetini artırır. Orta hattan yapılan kemik yolu uyarıları bu nedenle işitmesi az olan kulaktan daha fazla algılanır. Weber'in lateralize olduğu bu bulgu patolojinin ayırıcı tanısı konusunda güvenilir bilgi sağlar. Sensörinöral işitme kayıplarında Weber lateralizasyonu orta kulak patolojilerinin aksine daha iyi duyan taraftadır.^[13,35-37]

B. Objektif Değerlendirme

Timpanometri: Timpanometri, orta kulak sisteminin atmosfer basıncındaki dinamik değişikliklere ve akustik uyarana karşı tepkisini ölçer, kulak zarı ve orta kulakla ilgili objektif bilgi verir. ^[38]



Şekil 2. 4. Interacoustics AT235/h Timpanometre Cihazı

Kaynak: <http://www.interacoustics.com/at235>

Testin gerçekleştirilebilmesi için kulak zarının perfore olmaması gerekir. Bu nedenle otoskopik bakının bilinmesi önemlidir. Test sırasında hastanın cevap vermesi beklenmemekle birlikte, testin güvenilir bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için hastanın işbirliği gerekmektedir. Testle ilgili yeterince bilgilendirilen hastalar, test sırasında kıpırdamadan, yutkunmadan durabilmelidirler. Teste önce timpanometri ile başlanır. Daha sonra timpanometri testi ile bulunan orta kulak basıncında akustik refleksler kaydedilir. Gerekli durumda da refleks erime testi yapılarak işitsel yolun beyin sapına kadar olan bölgesinin değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir. ^[39,40]

Dış kulak kanalına yerleştirilen prob ile 226 Hz'de 85 dB SPL şiddetinde uyaran verilir. Aynı zamanda dış kulak kanalındaki prob ile kulak zarı arasındaki hava basıncı +200 daPa'dan -00 daPa'a değiştirilirken timpanogram çizdirilir. Dış kulak yolu basıncı ile orta kulak basıncı birbirine eşit olduğu durumda kulak zarının akustik uyarıyı iletmesi maksimum düzeyde olup, bu basınç bölgesinde timpanogramda pik oluşur. Pik noktası dolaylı bir şekilde orta kulak basıncını verir.

Timpanogram değerlendirmesinde iki önemli kriter vardır.

1. Pik noktasının amplitüdü
2. Pik noktasının basınç değeri

Normal amplitüd 0.3-1.6 ml ^[41], pik noktasının basınç değeri -100 ile +50 daPa'dır. Otoskopik bakının normal olduğu durumda -150 daPa orta kulak basıncı bile normal olarak kabul edilebilir.

Timpanogram tipleri, timpanogramın amplitüdüne ve pik noktasının bulunduğu basınç değerine göre yapılır. 5 tip timpanogram vardır.

Tip A: Normal basınç alanında, normal amplitüdle tepe veren timpanogram tipi olup, genellikle normal orta kulakta elde edilir. Otoklerezun başlangıç evresinde de görülebilir. Bu nedenle her zaman normal orta kulağı yansıtmaz ve akustik refleks ölçümü ile birlikte değerlendirme önem kazanır. ^[42-45]

Tip As (Stiffness): Normal basınç alanında, düşük amplitüdle tepe veren timpanogram tipidir. Sertlik etkisi yaratan otoklerez, timpanoskleroz gibi patolojilerde bu timpanogram tipi görülür. ^[42-45]

Tip Ad (deep): Tepe noktasını normal basınç alanında veren ve statik immitansı 1.6 ml üzerinde elde edilen timpanogram tipidir. Genellikle epitelize otit sekeline timpanogramın negatif ayağında bir çentik ile beraber görülür. Bu timpanogram tipinin diğer bir sebebi de kemikçik zincir kopukluğudur ve bu durumda çok yüksek amplitüd değeri elde edilir. ^[42-45]

Tip C: -100 daPa'dan daha negatif alanda normal amplitüdle tepe veren, statik immitans değerinde düşüş görülmeyen timpanogram tipidir. Kulak zarı hareketliliğinde belirgin bir değişiklik olmaz. Tuba Eustachii disfonksiyonunda ve effüzyonlu otitis mediada effüzyonun henüz birikmediği durumlarda görülür. [42-45]

Tip B: Tepe noktasının belirgin olmadığı, düz veya yaygın tepeli, statik immitansın 0.25 ml'nin altında bulunduğu timpanogram tipidir. Otitis media, otosklerozun ileri evresi ve büyük orta kulak tümörlerinde görülebilir. Dış kulak kanalını tıkayan bazı patolojilerde ve buşon varlığında da bu timpanogram görülebilir. [42-45]

Farklı patolojilerde elde edilen timpanogram bulguları şu şekilde sıralanabilir:

- Kulak zarında epitelize otit sekeli varsa, yüksek amplitüdlü, negatif basınç alanına doğru inen kısmında çentikli timpanogram,
- Kemikçik zincir kopukluğunda normal basınç alanında sonsuz amplitüdlü timpanogram,
- Effüzyonlu otitis media'da düz veya basık tepeli timpanogram,
- Tuba Eustachii disfonksiyonunda negatif basınç alanında basık tepeli timpanogram,
- Otosklerozda normal basınç alanında normal amplitüdle veya düşük amplitüdle tepe veren timpanogram,
- Dış kulak kanalının buşon vb. ile tamamen tıkanması durumunda düz veya basık tepeli timpanogram elde edilir.

Otoakustik Emisyonlar: Otoakustik emisyonları (OAE), kokleada dış tüylü hücrelerden kaynaklanan ve dış kulak kanalına yerleştirilen duyarlı bir mikrofona kaydedilebilen çok küçük şiddetteki ses dalgaları olarak tanımlamak mümkündür. [23]

Otoakustik emisyon testi odyolojinin objektif testlerindendir. Otoakustik emisyonlar, genellikle kanal içine yerleştirilen bir prob aracılığıyla kulağa sunulan uyaranlara yanıt olarak kaydedilir. Otoakustik emisyonları elde edebilmek için açık bir dış kulak kanalına gerek vardır. Emisyonların kaydedilebilmesi için orta kulakta önemli bir patolojinin bulunmaması ve kokleadaki dış tüylü hücrelerin işlevini yitirmemiş olması gerekir.

Otoakustik emisyonların kaydedilmesi: OAE kaydı yapan bir sistemde hasta ile teması sağlayan prob sistemi bulunmaktadır. Dış kulak kanalına yerleştirilen bu probun içerisinde, akustik uyaran çıkışı veren hoparlörün dışında çok düşük şiddetteki OAE'leri kaydedecek duyarlılıkta minyatür bir mikrofon yer almaktadır. TEOAE ölçümlerinde prob içinde bir hoparlör ile bir mikrofon çıkışı için olmak üzere iki tüp bulunmaktadır. Aynı prob ile spontan OAE kaydı da yapılabilir. ^[46]

DPOAE testinde kullanılan probda ise iki hoparlör ile bir mikrofonla bağlantılı olmak üzere üç tüp bulunur. Sinyal jeneratörü tarafından üretilen uyaranlar hoparlörden dış kulak kanalına iletilir. Orta kulak, kemikçikler, koklea ve sağlıklı dış tüylü hücrelere erişen uyarının etkisi ile dış tüylü hücrelerden açığa çıkan ses enerjisi (OAE'ler) orta ve dış kulak yolu ile geriye iletilerek dış kulak kanalındaki mikrofondan kaydedilir. Elektriksel sinyallere çevrilen OAE'ler önce güçlendirilir, sonra analogdan digitale dönüşümü gerçekleştirilir. Son aşamada ise yanıtlar bilgisayarda kayıtlanır ve analiz edilir. ^[47,48]

Kullanılan cihaza göre değişmekle birlikte, test edilen frekans bandındaki sinyal gürültü oranı 3 veya 6 dB SPL üzerinde olduğunda o frekans bandında OAE yanıtı pozitif olarak kaydedilir. Bir kulakta en az 3 frekans bandında pozitif yanıt durumunda otoakustik emisyon test sonucu pozitif olarak kabul edilir.

Otoakustik emisyon türleri ve özellikleri: OAE'ler ortaya çıkış yollarına göre iki sınıfa ayrılır; birincisi akustik bir uyaranla ortaya çıkan uyarılmış OAE'ler, ikincisi ise akustik bir uyaran olmaksızın beliren spontan OAE'lerdir. ^[49]

Uyarılmış OAE'ler: Uyarılmış OAE'ler akustik bir uyarının sunumunun ardından ortaya çıkar. Farklı uyarın tiplerine göre çeşitli türlerde uyarılmış OAE'ler bulunmaktadır. Bunlar anlık uyarılmış OAE'ler, distorsiyon ürünü OAE'ler ve uyarın frekansı OAE'lerdir.

Anlık uyarılmış OAE'ler (TEOAE): Anlık uyarılmış OAE'ler, çok kısa süreli bir uyarının sunumunun ardından ortaya çıkar. Geniş bantlı (klik) veya sınırlı bir frekansa sahip (ton burst) uyarın kullanılabilir. Klik uyarınla ortaya çıkan OAE'lerin frekans aralığı (spektrumu) oldukça geniştir. Tonal uyarınlarla ise, frekansa özgü yanıtlar elde edilir. Bununla birlikte klik uyarınla elde edilen OAE'lerin spektral çözümlemesi yapılarak yanıtların frekansa özgü dağılımını görmek de mümkündür.^[23,47,50] Anlık uyarılmış OAE'ler zaman etki alanlı ortalama tekniği ile kaydedilirler. Bu sayede yanıtlara karışan gürültü belirli oranda koklear yanıttan ayırt edilebilir. Dış kulak kanalındaki uyarının bitiş zamanıyla bu uyarına karşı beliren OAE'lerin ortaya çıkış anı birbiriyle çakışabilir. Bu şekilde uyarına bağlı beliren artefaktların önlenmesi için kayıtların ilk birkaç milisaniyelik bölümünün yanıttan elimine edilmesi gerekir. Bu uygulama özellikle bazal kıvrımda yer alan yüksek frekanslı dış tüylü hücrelerden kaynaklanan anlık uyarılmış OAE'lerin kaydını güçlendirmektedir.^[22,47,51]

Anlık uyarılmış OAE tekniği, kliniklerde ve araştırmalarda en fazla kullanılan yöntemler arasındadır. Normal dış, orta ve iç kulak işlevine sahip kulaklarda otoakustik emisyonun gözlenmesi beklenir. Ancak 30-50 dB HL'i aşan koklear işitme kayıplarında yanıt elde edilemeyebilir. Anlık uyarılmış OAE'ler, test edilen kulakta orta kulak patolojilerinin varlığında elde edilemeyebilir. Orta kulak patolojilerinde OAE'lerin elde edilip edilememesi, patolojinin tipi ve şiddetiyle ilgilidir.^[47,49,51]

Distorsiyon ürünü OAE'ler (DPOAE): Distorsiyon ürünü OAE'ler eş zamanlı olarak, farklı frekanslardaki iki saf sesin kokleaya sunulmasının ardından ortaya çıkar. Bu iki saf ses (f_1 ve f_2), temel frekanslar olarak anılır ($f_2 > f_1$). Distorsiyon ürünü OAE'lerin elde edilmesinde temel frekanslar arasındaki oranın önemi büyüktür. Distorsiyon ürünü OAE'ler 50 dB HL'i aşan sensörinöral işitme kayıplarında genellikle elde edilemez. Distorsiyon ürünü OAE'leri etkileyen çok sayıda uyarın parametresi bulunmaktadır. Klinik uygulamalarda parametre

seçiminde henüz bir standart oluşturulamamıştır. Distorsiyon ürünü OAE'ler kliniklerde ve araştırmalarda kullanılmasına karşın, bu yöntemin işitme kaybının derecesini belirlemede kullanımı ve tanısal önemi henüz araştırma safhasındadır. [47,49,51]

2.4. İVF (İn Vitro Fertilizasyon)

Üremenin endokrin kontrolü: Gametogenez ve doğru embriyo gelişimi için senkronizasyon gereklidir. Üreme endokrinolojisi ile ilgili temel bilgiler, üreme fizyolojisindeki senkronizasyonu anlamının esasını teşkil eder. [52]

Hipotalamus, ileri derecede gelişmiş nöral sinyal ağı ve hormonal salgı aracılığıyla seksüel döngüleri, büyümeyi, gebeliğı, laktasyonu ve diğer temel ve duygusal reaksiyonları kontrol eder. Hipotalamus, sentezlediğı ürünleri (salgılayıcı faktörler) hipotalamik hipofizer portal venlere salgılar. Bu faktörler hipofiz hormonlarının (ve daha başka hormonların) sentezinde ve salgılanmasında artmaya yada azalmaya neden olurlar. (GnRH: FSH ve LH) [52]

Gonadotropin hormon salgılayıcı hormon (GnRH) hipotalamik çekirdek grupları tarafından salgılanır ve hipofizin ön kısmına portal venler aracılığıyla taşınır. GnRH, santral sinir sisteminin üreme üzerindeki kontrolünün en önemli aracısıdır. Sentezinde, depolanmasında, salgılanmasında veya etkisinde herhangi bir bozukluk gonadal fonksiyonun kısmen veya tamamen bozulmasına neden olacaktır. GnRH aralıklı olarak salgılanır ve hipofizdeki gonadotropik hücrelerin plazma zarlarının üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanır, bu hücrelerdeki inositol trifosfat hücre içi sinyal iletim sistemini tetikler. Bu sinyal sekretuar granüllerin plazma zarına doğru hareketini ve bunun sonucunda LH ve FSH'nın pulsatil salgılanmasını uyarır. Kadınlarda, FSH foliküler olgunlaşmayı ve östrojen üretimini başlatırken, LH teka hücrelerinde steroidogenezi uyarır ve ovülasyonu tetikler. [52]

Kadın üreme endokrinolojisi: Kadınlarda, gonadotropin üretimi over tarafından kontrol edilir. Bir ovulatuvar döngüde FSH, foliküllerin büyümesini uyarır. Östrojenler, LH'nın folikül üzerindeki etkilerini kuvvetlendirir, aynı zamanda hipotalamus ve hipofiz üzerinde negatif geri besleme yaparak gonadotropinlerin daha fazla salgılanmasını inhibe eder. Foliküler faz boyunca granüloza hücreleri

tarafından üretilen östrojen seviyeleri, bir eşik değere ulaşıp ayrı bir pozitif geri besleme ile LH patlaması meydana gelene ve gonadotropin salgılanmasındaki negatif geri beslemeyi geçersiz kılana kadar, yükselmeye devam eder. LH patlaması ovulasyon için tetikleyicidir. [52]

LH, teka hücrelerini androjen salgılamak üzere uyarır. Androjenler granüloza hücreleri tarafından östrojenlere çevrilir, aynı zamanda granüloza hücre farklılaşmasını uyarırlar, mesela granüloza hücre replikasyonunu sınırlar ve lüteinizasyona neden olurlar. LH, granüloza ve teka hücrelerinin her ikisinde de kolesterolden direkt olarak progesteron uyarılmasını uyarır ve ovulasyondan kısa bir süre sonra folikül hızla östrojenden progesteron hakimiyetine geçer. [52]

Yardımcı üreme teknikleri için kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH): Yardımcı üreme teknikleri için kontrollü ovaryan hiperstimülasyon esnasında, hipofizden hem LH hem de FSH salgılanmasını baskılamak için GnRH agonistleri kullanılmaktadır. Folikül büyümesi ve gelişmesi eksojen LH verilmeksizin FSH'nın dışarıdan tek başına verilmesiyle sağlanabilir. Ancak, hem FSH hem de LH üretemeyen hipogonadotropik hipogonadizmi olan kadınlarda tek başına eksojen FSH verilmesi foliküler büyümeyi sağlarken, oositlerin açıkça gelişimsel yeterliliklerini sağlayamadıkları gözlenir. Bu iki hasta grubu arasındaki fark, GnRH agonisti ile baskılamamanın FSH ile indüklenmiş foliküler gelişimi desteklemeye yetecek kadar salgılanmış LH kalıntısı bırakmasına bağlanmaktadır. Granüloza hücreleri FSH ve LH'ya yanıt olarak estradiol sentezler. Toplanan oosit başına estradiol seviyeleri ile oositlerin gelişimsel yeterlilikleri ilişkili görünmektedir. Luteal fazı desteklemek için baskılanmış sikluslarda genellikle progesteron uygulanır. [52]

GnRH analogları KOH protokollerinde 1980'lerin ortalarından itibaren kullanılmaktadır. Foliküler faz sırasında LH'nın yüksek düzeyde ve tonik olarak salgılanması oosit gelişimi için zararlı olduğu, fertilizasyon ve gebelik oranlarını azalttığı gösterilmiştir. [53]

Yardımcı üreme teknikleri protokollerinde halen iki tip analog kullanılmaktadır.

1. GnRH agonistleri: Sürekli uygulanması başlangıçta LH ve FSH'nın fazla salgılanmasına (flare-up) neden olurken, yaklaşık 10 günlük bir periyod sonrasında hipofizdeki gonadotropin depoları boşalır. Hipofizin desensitize olmasından dolayı LH ve FSH salgılanması baskılanır. Yapay ancak geçici bir menapozal durum yaratılarak ovaryan steroidogenez ve foliküler büyüme engellenmiş olur. Değişik GnRH agonist preparatları depo enjeksiyon (Decapeptyl, Zoladex) ile, günlük cilt altı enjeksiyonlar (buserelin) ile veya günlük burun içi spreyleri (Nafarelin, Synarel) halinde uygulanabilir.^[52]

2. GnRH antagonistleri: Hipofizdeki reseptörlere bağlanır ve reseptörleri bloke eder. GnRH agonisti uygulamasından farklı olarak başlangıçtaki gonadotropin hipersekresyonu (flare-up) görülmez, bunun yerine salgılanmaları hemen ve aniden baskılanır. Bu bileşiklerin üçüncü kuşak formları (cetorelix, ganirelix) günümüzde menstrüel döngünün (ya da doğum kontrol hapı kullanımından sonraki çekilme kanamasının) 1. veya 2. gününde gonadotropin verilmesiyle uyarılan foliküler gelişme sonrasında LH sekresyonunu baskılamak için kullanılmaktadır.^[52]

Tedavi siklusları menstrüasyonu programlayarak organize edilebilir. Bunun için 5 mg norhetisteron gibi bir doğum kontrol hapı günde 3 kez verilerek çekilme kanaması gerçekleştirilir. Standart protokoller her hasta için her zaman uygun değildir. Tedavi rejimleri hastanın tıbbi öyküsü ve varsa önceki ovaryan stimülasyonlara verdiği tepkiye göre düzenlenmelidir. Polikistik over hastalığından (PKO) şüphelenilen hastalarda ve düşük over rezervi olan hastalarda ('poor responder-kötü yanıtı') dikkatli yönetim ve hastaya özgü tedaviler gereklidir.^[52]

GnRH antagonist kullanımının hipofizer FSH'nın başlangıçta baskılanmamasından dolayı daha fizyolojik ('doğal') olduğu düşünülmektedir. Ancak, antagonist sikluslarında, prematür LH deşarjını önlemek için daha titiz siklus takibi gereklidir.^[52]

İVF İçin stimölasyon protokolleri:

1. Klomifen sitrat (CC) / gonadotropinler:

- 2. günden itibaren 5 gün süreyle CC 100 mg
- 4. günden hCG gününe kadar gonadotropin stimölasyonu

2. Uzun GnRH agonist protokolleri:

a. Luteal faz başlangıçlı (Tahmin edilen ovulasyondan 7 gün sonra, yaklaşık 21. gün):

- 21. günden menstrüasyona kadar GnRH agonisti
- Temel değerlendirmeden sonra gonadotropin başla, hCG gününe kadar devam et
- GnRH agonist dozunu stimölasyona başladıktan sonra azalt, hCG gününe kadar devam et

b. Foliküler faz başlangıçlı:

- Menstrüel siklusun 2. gününde GnRH agonisti başla
- Baskılama ortaya çıkana kadar bekle, genellikle en az 14 gün
- Gonadotropin stimölasyonuna başla
- Stimölasyona başladıktan sonra GnRH agonisti dozunu azalt, hCG gününe kadar devam et

2. Kısa GnRH agonist protokolü:

- Menstrüel siklusun 2.gününde GnRH agonisti başla, hCG gününe kadar devam et
- 3. günden hCG gününe kadar gonadotropin stimölasyonu

3. Ultra kısa GnRH agonist protokolü:

- Menstrüel siklusun 2. gününde GnRH agonisti başla, 3 gün devam et
- 3. günden hCG gününe kadar gonadotropin stimülasyonu

4. GnRH antagonist protokolü:

- Menstrüel siklusun 2. gününde hCG gününe kadar gonadotropin stimülasyonu
- Stimülasyonun 6. gününden sonra veya en büyük folikül boyutu = 14 mm olduğunda antagonist başla
- hCG gününe kadar antagoniste devam et

Klomifen sitrat: Klomifen trifeniletillen yapısında östrojenik ve antiöstrojenik etkisi bulunan nonsteroidal sentetik östrojendir. Oral alındığında hızla absorbe edilip karaciğerde metabolize edilip feçesle atılır.^[54,55]

Etkisini intrasellüler östrojen reseptörlerine bağlanarak gösterir, önce zayıf östrojenik etki sonra uzun süre reseptörü bloke ederek antiöstrojenik etki gösterir ve östrojenin hipotalamohipofizer sistemdeki negatif etkisini bloke ederek hipotalamohipofizer sistemden gonadotropin salınımını artırarak ovarian stimülasyon sağlar. Normal kadınlarda gonadotropin salınım frekansını artırırken, polikistik overli kadınlarda gonadotropin salınım amplitüdünü de artırdığı bildirilmiştir.^[56] Özellikle oligo-amenore ile giden anovulatuvar hipotalamohipofizer disfonksiyonu olan kadınlarda kullanım endikasyonu mevcuttur. Bu grup anovulatuvar hastaların %70-75'i polikistik over sendromlu hastalardan oluşur.^[57] Ovarian kist, karaciğer hastalığı ve gebelikte kullanımı kontrendikedir. Tedavi öncesi mutlak gebelik ekarte edilmeli gerekirse progesteron çekilme kanaması sağlanarak tedavi başlanmalıdır. Bulantı, kusma, baş ağrısı, mastalji, ateş basması, görme bozuklukları karşılaşılan yan etkileridir.

2.5. Östrojen ve Progesteron

Östrojenler: Overden salgılanan temel ve en potent östrojen östradioldür. Östron'da overlerden sentezlenebilir fakat çoğu, andrestenedionun periferik dokularda ekstra glandüler dönüşümü ile oluşur. İdrardaki ana östrojen östriol (16-hidroksiöstradiol) ve östradiolün 16 hidroksilasyonu ile oluşur. Östrojen kadınlarda sekonder seks karakterlerinin gelişimini başlatır ve uterin büyüme, vajinal mukozanın kalınlaşması, servikal mukusun incilmesi ve memenin duktal sisteminin gelişimine neden olur. Östrojenler lipid profillerini etkiler ve kardiovasküler hastalığı önleyici vasküler etkilerde bulunur. Plazma östradiol ölçümü pratikte daha çok gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu yapılanlarda ovarian hiperstimülasyon gelişimini önlemek ve invitro fertilizasyon uygulanan kadınlarda folliküler gelişimi izlemek için ultrasona yardımcı olarak kullanılır.^[58]

Hücrelerde glukoz utilizasyonunu inhibe ederler. Böbrek tubuluslarında sodyum ve su reabsorpsiyonunu artırır; su ve sodyum retansiyonu sonucu vücutta ödem eğilimi oluştururlar. Östrojenler damar endotelinde nitrik oksid sentezini non-genomik bir şekilde artırarak çabuk başlayan akut vazodilatasyon yapar. Migren ve epilepsi nöbetlerini sıklaştırabilirler. Kanın koagülasyon yeteneğini artırır.^[59]

Progesteron: Progesteron korpus luteumdan salgılanan temel hormondur ve östrojenle uyarılmış uterusun endometriyumunun fertilize yumurtanın implantasyonu için hazırlanması, sekretuar aktivitenin uyarılması gibi progestasyonel etkilerden sorumludur. Progesteron ayrıca endometriyumda desidual reaksiyona yol açar. Diğer etkileri, uterin kontraksiyonların inhibisyonu, servikal mukus viskozitesinde artış, memenin glandüler gelişimi ve bazal vücut ısısında (termojenik etkisi) artışı içerir. Siklik ve düzenli kanamalar menstrüel siklusun luteal fazında yeterli progesteronun salgılandığını gösterir. İnfertil kadınlarda progesteron ölçümü luteal fazın yeterliliğini ve ovulasyonu değerlendirmede kullanılır.^[58]

Progesteron solunum merkezinin karbondioksit duyarlılığını artırır ve solunumu stimüle ederek kan CO₂ düzeyini düşürür.^[59]

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmamız, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hastaların Seçimi ve Grupların Belirlenmesi

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda in vitro fertilizasyon tedavisine karar verilen ve Kulak, Burun ve Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji ünitesinde işitme eşik seviyeleri ölçülen 60 hasta çalışmaya alınmıştır. Otoskopik muayeneleri, hastalara Kulak, Burun ve Boğaz Polikliniği'nde her hasta için test öncesi sağ kulak ve sol kulak olarak ayrı ayrı yapılmıştır. Otoskopik muayeneleri normal olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara yapılan işitme değerlendirmeleri ile eş zamanlı olarak östrojen ve progesteron düzeyleri bakılmıştır. İn vitro fertilizasyon tedavisinin başında, ortasında ve sonunda olmak üzere saf ses odyometrisi, timpanogram ve otoakustik emisyon ölçümleri (TEOAE) yapıldı. Odyogramda 500, 1000, 2000, 4000 Hz frekans uyaran verilerek sağ kulak ve sol kulak ölçümleri yapıldı. Hastalar yaş aralığına göre Grup 1; 20-24 yaş, Grup 2; 25-29 yaş, Grup 3; 30-34 yaş, Grup 4; 35-40 yaş olarak kabul edildi. Hastalar östrojen ölçümlerine göre 3 gruba ayrıldı. Grup 1; 0-999 pg/ml, Grup 2; 1000-2999 pg/ml, Grup 3; 3000 pg/ml ve üzeri olarak kabul edildi. Progesteron ölçümleri Grup 1; 0-0,99 ng/ml, Grup 2; 1-1,99 ng/ml, Grup 3; 2 ng/ml ve üzeri olarak kabul edildi.

3.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

Otoskopik muayenesi normal olmayan hastalar, geçmişte işitme düzeyinde sorun olanlar, buşon olanlar, seröz otiti olanlar, kulak enfeksiyonu nedeni ile medikal tedavi görmekte olanlar, ek hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

3.3. Kimyasal Maddeler, Kullanılan Sistem ve Cihazlar

Kan numuneleri alındıktan sonra 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi, serumları ayrıldı ve çalışmaya geçildi.

Östrojen ve progesteron düzeyleri Bechman Coulter DXI800 Inc Brea, CA USA cihazında kemi-luminesans yöntemi ile ve cihaza uygun kit ile çalışılmıştır.

Saf ses odyometrisi Maico marka MA 53 model 500-4000 Hz frekans aralığında saf ses ortalaması alınarak işitme eşik seviyeleri tespit edilmiştir.

Timpanogram interacoustics AT 2354 cihazı ile +300 -600 daPa aralığında komplians, basınç ve timpanogram tiplerine bakılmıştır.

TEOAE (Anlık uyarılmış otoakustik emisyon) Vivaconik marka, vivolink model Bera cihazı ile 1, 2, 3, 4 kHz frekanslarında ölçümler gerçekleştirildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Odyoloji Polikliniğinden alınan veriler SPSS 20 istatistik programıyla analiz edilmiştir. Analiz yöntemi olarak sürekli değişkenler için kullanılan tek yönlü varyans analizi (ANOVA) tercih edilmiştir ve gruplar arasında anlamlı farklılıkların olup olmadığı araştırılmıştır. Yapılan analizlerden elde edilen F istatistikleri ve bu istatistiklere ait olasılık (p) değerleri tablolar halinde sunulmuştur. İstatistiki testlerin yanı sıra değişkenlere ait farklılıkları daha anlaşılır hale getirmesi amacıyla farklı grafiksel gösterimler kullanılmıştır. Ayrıca kullanılan değişkenlere ait betimleyici istatistikler ve çapraz tablolardan (crosstab) elde edilen ortalama değerler sunulmuştur. Sonuçlar sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. İstatistiksel önem düzeyi ise $\alpha=0,05$ olarak alınmıştır. $p<0,05$ olması durumunda elde edilen istatistiki sonuçların anlamlı olduğuna karar verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza in vitro fertilizasyon tedavisine başlama kararı verilmiş olan toplam 60 hasta dahil edildi. Bu hastaların yaş aralığı 20 ile 40 yaş arasında değişmekte idi. Yaş ortalaması 29,07 olarak bulundu. Standart sapma 5,48 saptandı. Hastaların tedavi öncesi minimum östrojen düzeyi 3 pg/ml, maksimum östrojen düzeyi 277 pg/ml bulundu. Ortalama östrojen düzeyi 53,20 pg/ml olarak hesaplandı. Standart sapma 47,44 saptandı. Tedavi sonrası östrojen düzeyleri minimum 405 pg/ml ve maksimum 5522 pg/ml bulundu. Ortalama östrojen düzeyleri tedavi sonrasında 2367 pg/ml olarak saptandı. Standart sapma 1316,96 saptandı. Bu 60 hastanın tedavi öncesi progesteron düzeyleri minimum 0,27 ng/ml, maksimum 2,66 ng/ml saptandı. Tedavi öncesi ortalama progesteron düzeyleri 0,92 ng/ml saptandı. Standart sapma 0,48 saptandı. Tedavi sonrası progesteron düzeyleri minimum 0,29 ng/ml, maksimum 7,07 ng/ml saptandı. Tedavi sonrası ortalama progesteron düzeyi 1,36 ng/ml saptandı. Standart sapma 0,95 saptandı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Ortalama Yaş, Östrojen, Progesteron Düzeyleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
YAŞ	60	20	40	29,07	5,48
Östrojen (Tedavi Öncesi) pg/ml	60	3	277	53,20	47,44
Östrojen (Tedavi Sonrası) Pg/ml	60	405	5522	2367,17	1316,96
Progesteron (Tedavi Öncesi) ng/ml	60	0,27	2,66	0,92	0,48
Progesteron (Tedavi Sonrası) ng/ml	60	0,29	7,07	1,36	0,95

Hastalar yaş aralığına göre Grup 1; 20-24 yaş, Grup 2; 25-29 yaş, Grup 3; 30-34 yaş, Grup 4; 35-40 yaş olarak kabul edildi. Grup 1’de 11 hasta mevcuttu. Hastaların %18,3’ünü oluşturuyordu. Grup 2’de 21 hasta mevcuttu. Hastaların %35’ini oluşturuyordu. Grup 3’te 14 hasta mevcuttu. Hastaların %23,3’ünü oluşturuyordu. Grup 4’te 14 hasta mevcuttu. Hastaların %23,3’ünü oluşturuyordu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Yaş Aralıklarına Göre Hasta Dağılım Oranları

Yaş Düzeyi	Frekans	Yüzde	Kümülatif Yüzde
20-24	11	18,3	18,3
25-29	21	35,0	53,3
30-34	14	23,3	76,7
35-40	14	23,3	100,0
Toplam	60	100,0	

İVF tedavisinin başlangıcında, tüm yaş grupları arasında 500, 1000, 2000, 4000 Hz frekansta yapılan saf ses odyometrisinde 4000 Hz frekansta sol kulak hava yolu ölçümlerinde $p<0,05$, istatistiki olarak anlamlı fark tespit edildi. Diğer tüm frekanslarda sağ kulak ve sol kulak hava yolu ve kemik yolu ölçümlerinde istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışmanın Başında Yaş İçin Elde Edilen Saf Ses İşitme Eşiklerinin ANOVA F ve Olasılık Değerleri

		ANOVA F				Olasılık Değeri			
		Sağ Kulak HY	Sağ Kulak KY	Sol Kulak HY	Sol Kulak KY	Sağ Kulak HY	Sağ Kulak KY	Sol Kulak HY	Sol Kulak KY
YAŞ	500 Hz	0,149	0,042	0,484	0,562	0,930	0,988	0,695	0,642
	1000Hz	0,208	1,277	0,277	0,885	0,890	0,291	0,842	0,454
	2000Hz	0,386	2,075	0,195	0,138	0,763	0,114	0,900	0,937
	4000Hz	1,879	1,921	3,083	0,676	0,144	0,137	0,035*	0,570

(*) $p<0,05$

İVF tedavisinin başlangıcında, tüm östrojen düzeylerinde 500, 1000, 2000, 4000 Hz frekansta yapılan saf ses odyometrisinde sağ kulak ve sol kulakta hava yolu ve kemik yolu ölçümlerinde istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Çalışmanın Başında E2 İçin Elde Edilen Saf Ses İşitme Eşiklerinin ANOVA F ve Olasılık Değerleri

		ANOVA F				Olasılık Değeri			
		Sağ Kulak HY	Sağ Kulak KY	Sol Kulak HY	Sol Kulak KY	Sağ Kulak HY	Sağ Kulak KY	Sol Kulak HY	Sol Kulak KY
E2	500Hz	0,691	0,029	0,751	0,001	0,505	0,972	0,476	0,999
	1000Hz	0,259	1,458	0,625	0,516	0,772	0,241	0,539	0,600
	2000Hz	0,018	0,322	0,290	0,264	0,982	0,726	0,749	0,769
	4000Hz	0,454	0,159	3,004	1,112	0,638	0,853	0,058	0,336

(*) p<0,05

İVF tedavisinin başlangıcında, tüm progesteron düzeyi gruplarında 500, 1000, 2000, 4000 Hz frekansta yapılan saf ses odyometrisinde sağ kulak ve sol kulakta hava yolu ve kemik yolu ölçümlerinde, istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Çalışmanın Başında P2 İçin Elde Edilen Saf Ses İşitme Eşiklerinin ANOVA F ve Olasılık Değerleri

		ANOVA F				Olasılık Değeri			
		Sağ Kulak HY	Sağ Kulak KY	Sol Kulak HY	Sol Kulak KY	Sağ Kulak HY	Sağ Kulak KY	Sol Kulak HY	Sol Kulak KY
Progesteron	500 Hz	1,172	1,444	0,874	0,234	0,317	0,245	0,423	0,792
	1000Hz	0,309	0,134	1,238	1,491	0,735	0,875	0,298	0,234
	2000Hz	0,629	0,520	0,309	0,476	0,537	0,598	0,735	0,624
	4000Hz	0,646	1,541	0,950	0,836	0,528	0,223	0,393	0,439

(*) p<0,05

Tedavinin başlangıcında timpanogram testi yapılan tüm hastaların komplians değerlerinin östrojenle karşılaştırmalı analizinde sağ kulakta gruplar arasında p= 0,022 istatistiki olarak anlamlı fark tespit edildi. Timpanogram yapılan tüm hastaların östrojenle sol kulak karşılaştırmasında ve yaş, progesteronun sağ kulak ve sol kulak karşılaştırmalarında istatistiki olarak anlamlı değişim saptanmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Timpanogram İçin Çalışmanın Başında Elde Edilen Komplians Değerlerinin ANOVA F ve Olasılık Değerleri

	ANOVA F		Olasılık Değeri	
	Sağ Kulak	Sol Kulak	Sağ Kulak	Sol Kulak
YAŞ	1,669	1,364	0,184	0,263
E2	4,068	0,456	0,022*	0,636
P2	0,782	0,316	0,462	0,730

(*) p<0,05

Tedavinin başlangıcında 1 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4kHz frekanslarda yapılan otoakustik ölçümlerde sağ kulak ve sol kulak değerlerinde yaşa bağlı olarak gruplar arasında herhangi bir istatistiki anlamlı değişim saptanmadı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Otoakustik Emisyon İçin Çalışmanın Başında Elde Edilen İşitme Eşiklerinin ANOVA F ve Olasılık Değerleri

		ANOVA F		Olasılık Değeri	
		Sağ Kulak	Sol Kulak	Sağ Kulak	Sol Kulak
YAŞ	1kHz	0,470	0,404	0,704	0,750
	2kHz	2,148	1,411	0,104	0,249
	3kHz	1,974	0,470	0,128	0,705
	4kHz	1,498	0,151	0,225	0,928

(*) p<0,05

Tedavinin başlangıcında 1 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4kHz frekanslarda yapılan otoakustik ölçümlerde hem sağ kulakta hem sol kulakta östrojen değerlerine bağlı olarak istatistiki herhangi bir anlamlı değişim saptanmadı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Çalışmanın başında **Östrojene bağlı** Otoakustik Emisyon Ölçümlerinde Elde Edilen İşitme Eşiklerinin ANOVA F ve Olasılık Değerleri

		ANOVA F		Olasılık Değeri	
		Sağ Kulak	Sol Kulak	Sağ Kulak	Sol Kulak
E2	1kHz	0,200	0,166	0,819	0,848
	2kHz	0,129	0,912	0,879	0,407
	3kHz	0,119	2,758	0,888	0,072
	4kHz	4,646	0,462	0,014	0,633

(*) p<0,05

Tedavinin başlangıcında 1 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4kHz frekanslarda yapılan otoakustik ölçümlerde hem sağ kulakta hem sol kulakta Progesteron değerlerine bağlı olarak istatistiki herhangi bir anlamlı değişim saptanmadı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Çalışmanın başında **Progesterona bağlı** Otoakustik Emisyon Ölçümlerinde Elde Edilen İşitme Eşiklerinin ANOVA F ve Olasılık Değerleri

		ANOVA F		Olasılık Değeri	
		Sağ Kulak	Sol Kulak	Sağ Kulak	Sol Kulak
P2	1kHz	0,022	0,241	0,979	0,786
	2kHz	0,373	0,271	0,690	0,764
	3kHz	0,771	0,137	0,467	0,872
	4kHz	2,781	0,679	0,070	0,511

(*) p<0,05

Hastalar östrojen ölçümlerine göre 3 gruba ayrıldı. Grup 1; 0-999 pg/ml, Grup 2; 1000-2999 pg/ml, Grup 3; 3000 pg/ml ve üzeri olarak kabul edildi. Östrojen Grup 1’de 6 hasta mevcuttu. Hastaların %10’unu oluşturuyordu. Östrojen Grup 2’de 37 hasta mevcuttu. Hastaların %61,7’sini oluşturuyordu. Östrojen Grup 3’de 17 hasta mevcuttu. Hastaların %28,3’ünü oluşturuyordu (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Çalışmanın Sonunda Östrojen Düzeylerine Göre Hasta Dağılım Oranı

Östrojen Düzeyi	Frekans	Yüzde	Kümülatif Yüzde
0-999 (pg/ml)	6	10,0	10,0
1000-2999 (pg/ml)	37	61,7	71,7
3000 üstü (pg/ml)	17	28,3	100,0
Toplam	60	100,0	

Progesteron ölçümlerine göre hastalar; Grup 1; 0-0,99 ng/ml, Grup 2; 1-1,99 ng/ml, Grup 3; 2 ng/ml ve üzeri olarak kabul edildi. Progesteron Grup 1’de 22 hasta mevcuttu. Hastaların %36,7’sini oluşturuyordu. Progesteron Grup 2’de 32 hasta mevcuttu. Hastaların %53,3’ünü oluşturuyordu. Progesteron Grup 3’de 6 hasta mevcuttu. Hastaların %10’unu oluşturuyordu (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Çalışmanın Sonunda Progesteron Düzeylerine Göre Hasta Dağılım Oranı

Progesteron Düzeyi	Frekans	Yüzde	Kümülatif Yüzde
0-0,99 (ng/ml)	22	36,7	36,7
1-1,99 (ng/ml)	32	53,3	90,0
2 üstü (ng/ml)	6	10,0	100,0
Toplam	60	100,0	

İVF tedavisinin sonunda, tüm yaş grupları arasında 500, 1000, 2000, 4000 Hz frekansta yapılan saf ses odyometrisinde, tüm frekanslarda sağ kulak ve sol kulak hava yolu ve kemik yolu ölçümlerinde istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Odiyogram İçin Çalışmanın Sonunda Elde Edilen Saf Ses İşitme Eşiklerinin Yaşa Bağlı, ANOVA F ve Olasılık Değerleri

		ANOVA F				Olasılık Değeri			
		Sağ Kulak HY	Sağ Kulak KY	Sol Kulak HY	Sol Kulak KY	Sağ Kulak HY	Sağ Kulak KY	Sol Kulak HY	Sol Kulak KY
YAŞ	500 Hz	0,234	0,049	0,305	1,051	0,872	0,986	0,821	0,377
	1000Hz	0,515	0,597	0,267	0,285	0,673	0,620	0,849	0,836
	2000Hz	0,741	0,057	0,277	0,398	0,532	0,982	0,842	0,755
	4000Hz	2,513	1,618	1,176	0,215	0,068	0,195	0,327	0,886

(*) p<0,05

İVF tedavisinin sonunda, tüm östrojen düzeylerinde 500, 1000, 2000, 4000 Hz frekansta yapılan saf ses odyometrisinde sağ kulak ve sol kulakta hava yolu ve kemik yolu ölçümlerinde, 500Hz frekansta sol kulak hava yolu ölçümlerinde östrojen düzeylerine bağlı istatistiki olarak anlamlı fark tespit edildi. Yine 2000 Hz frekansta sağ kulak hava yolu, sol kulak hava ve kemik yolu ölçümlerinde östrojene bağlı olarak istatistiki anlamlı fark tespit edildi. Ayrıca 4000 Hz frekansta yapılan saf ses odyometrisinde hem sağ kulak hava yolu, kemik yolunda hem de sol kulak hava yolu ve kemik yolunda östrojen düzeylerine bağlı olarak istatistiki anlamlı farklılık tespit edildi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Odiyogram İçin Çalışmanın Sonunda Elde Edilen Saf Ses İşitme Eşiklerinin Östrojene Bağlı, ANOVA F ve Olasılık Değerleri

		ANOVA F				Olasılık Değeri			
		Sağ Kulak HY	Sağ Kulak KY	Sol Kulak HY	Sol Kulak KY	Sağ Kulak HY	Sağ Kulak KY	Sol Kulak HY	Sol Kulak KY
E2	500 Hz	1,943	1,470	2,770	1,054	0,081	0,211	0,018*	0,479
	1000Hz	2,048	1,611	1,045	0,782	0,066	0,158	0,487	0,744
	2000Hz	2,254	2,006	3,3990	2,271	0,044*	0,072	0,003*	0,043*
	4000Hz	11,122	8,820	4,446	3,210	0,000*	0,000*	0,001*	0,009*

(*) p<0,05

Çalışmanın sonunda, östrojen gruplarına göre, sağ kulak hava yolu odyogram ortalamaları 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz frekanslarda alındığında, orta grupta (Grup 2) de ki ölçümler daha anlamlıdır (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Çalışmanın Sonunda Östrojen Gruplarına Göre Sağ Kulak Hava Yolu Ortalamaları (Odiyogram)

Sağ Kulak Hava Yolu				
Östrojen (pg/ml)	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
0-999 (pg/ml)	14,17	15	10,83	15
1000-2999 (pg/ml)	12,97	12,30	10	11,62
3000 üstü (pg/ml)	14,12	12,65	11,47	13,82

Çalışmanın sonunda, östrojen gruplarına göre, sol kulak hava yolu odyogram ortalamaları 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz frekanslarda alındığında, Grup 3 hastaların 2000 Hz frekanstaki ölçümleri daha anlamlıdır. (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Çalışmanın Sonunda Östrojen Gruplarına Göre Sol Kulak Hava Yolu Ortalamaları (Odiyogram)

Sol Kulak Hava Yolu				
Östrojen (pg/ml)	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
0-999 (pg/ml)	11,67	10	10	12,5
1000-2999 (pg/ml)	11,89	11,35	9,46	11,22
3000 üstü (pg/ml)	13,24	10,59	8,82	13,24

Çalışmanın sonunda, östrojen gruplarına göre, sağ kulak kemik yolu odyogram ortalamaları 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz frekanslarda alındığında, Grup 1 hastaların 2000 Hz frekanstaki ölçümleri daha anlamlıdır. (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Çalışmanın Sonunda Östrojen Gruplarına Göre Sağ Kulak Kemik Yolu Ortalamaları (Odiyogram)

Sağ Kulak Kemik Yolu				
Östrojen (pg/ml)	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
0-999 (pg/ml)	5	5,83	0,83	5
1000-2999 (pg/ml)	2,84	3,38	2,16	2,97
3000 üstü (pg/ml)	4,12	4,12	3,82	4,41

Çalışmanın sonunda, östrojen gruplarına göre, sol kulak kemik yolu odyogram ortalamaları 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz frekanslarda alındığında, Grup 2 hastaların 2000 Hz frekanstaki ölçümleri daha anlamlıdır. (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Çalışmanın Sonunda Östrojen Gruplarına Göre Sol Kulak Kemik Yolu Ortalamaları (Odiyogram)

Sol Kulak Kemik Yolu				
Östrojen (pg/ml)	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
0-999 (pg/ml)	1,67	1,67	1,67	2,5
1000-2999 (pg/ml)	2,30	2,43	1,35	1,76
3000 üstü (pg/ml)	3,82	2,65	1,76	3,82

İVF tedavisinin sonunda, tüm progesteron düzeylerinde 500, 1000, 2000, 4000 Hz frekansta yapılan saf ses odyometrisinde sağ kulak ve sol kulakta hava yolu ve kemik yolu ölçümlerinde, 4000 Hz frekansta sağ kulak kemik yolu değerleri progesterona bağlı istatistiki anlamlı değişim gösterdi. Diğer tüm ölçümlerde istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Odiyogram İçin Çalışmanın Sonunda Elde Edilen Saf Ses İşitme Eşiklerinin Progesterona Bağlı, ANOVA F ve Olasılık Değerleri

		ANOVA F				Olasılık Değeri			
		Sağ Kulak HY	Sağ Kulak KY	Sol Kulak HY	Sol Kulak KY	Sağ Kulak HY	Sağ Kulak KY	Sol Kulak HY	Sol Kulak KY
P2	500 Hz	1,980	0,963	1,513	0,974	0,122	0,573	0,246	0,565
	1000Hz	1,312	0,995	0,487	0,929	0,337	0,547	0,953	0,602
	2000Hz	0,606	2,052	0,885	1,359	0,880	0,110	0,640	0,312
	4000Hz	2,198	4,941	0,511	0,596	0,090	0,005*	0,941	0,887

(*) p<0,05

Çalışmanın sonunda progesteron gruplarına bağlı olarak, sağ kulak hava yolunda 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz frekanslarda yapılan odiyogram ölçümlerinin ortalamaları alındığında progesteronun negatif etkisi, progesteron düzeyinin en fazla arttığı Grup 3'te, 4000 Hz frekansta tespit edildi (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Çalışmanın Sonunda Progesteron Gruplarına Göre Sağ Kulak Hava Yolu Ortalamaları (Odiyogram)

Sağ Kulak Hava Yolu				
Progesteron (ng/ml)	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
0-0,99 (ng/ml)	12,95	12,5	9,77	10,23
1-1,99 (ng/ml)	14,06	13,13	11,09	13,91
2 ve üstü (ng/ml)	11,67	10,83	10	14,17

Çalışmanın sonunda progesteron gruplarına bağlı olarak, sol kulak hava yolunda 500 Hz, 1000Hz,2000 Hz, 4000 Hz frekanslarda yapılan odyogram ölçümlerinin ortalamaları alındığında progesteronun negatif etkisi, progesteron düzeyinin en fazla arttığı Grup 3'te, 4000 Hz frekansta tespit edildi (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Çalışmanın Sonunda Progesteron Gruplarına Göre Sol Kulak Hava Yolu Ortalamaları (Odiyogram)

Sol Kulak Hava Yolu				
Progesteron (ng/ml)	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
0-0,99 (ng/ml)	12,05	10,45	9,09	10,67
1-1,99 (ng/ml)	10,45	11,88	9,84	12,03
2 ve üstü (ng/ml)	10	8,33	7,5	15,83

Çalışmanın sonunda progesteron gruplarına bağlı olarak, sağ kulak kemik yolunda 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz frekanslarda yapılan odyogram ölçümlerinin ortalamaları alındığında progesteronun negatif etkisi, Grup 2’de, 4000 Hz frekansta tespit edildi (Tablo 4.21).

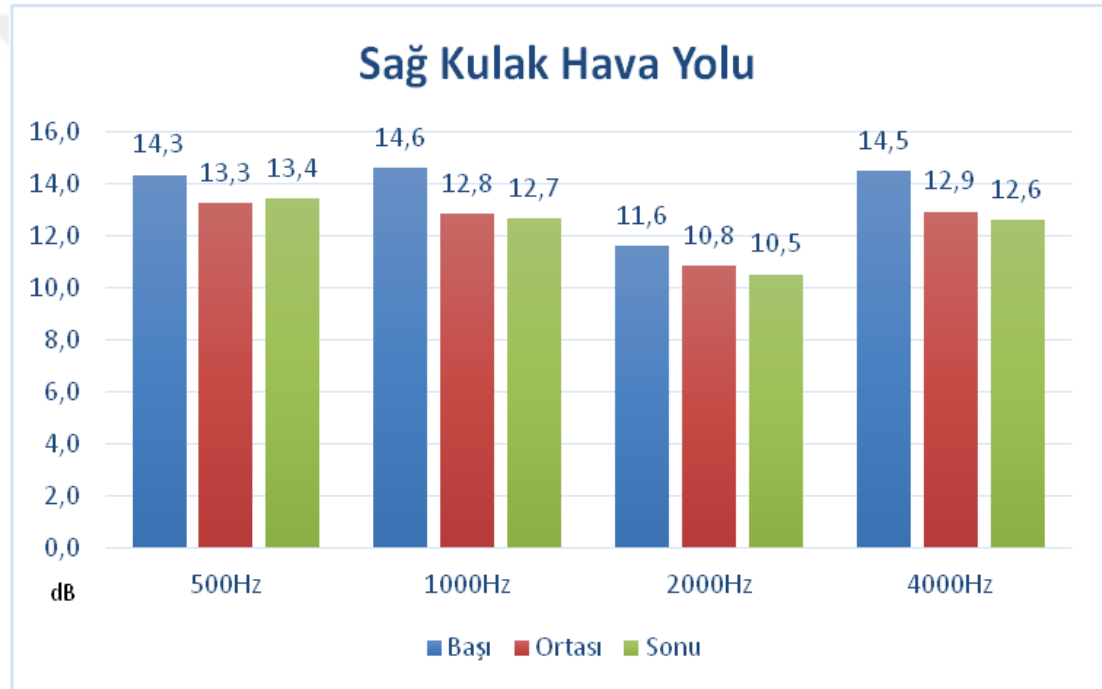
Tablo 4.21. Çalışmanın Sonunda Progesteron Gruplarına Göre SağKulak Kemik Yolu Ortalamaları (Odiyogram)

Sağ Kulak Kemik Yolu				
Progesteron (ng/ml)	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
0-0,99 (ng/ml)	3,18	3,86	2,05	2,05
1-1,99 (ng/ml)	3,59	4,06	2,81	4,53
2 ve üstü (ng/ml)	3,33	2,5	2,5	4,17

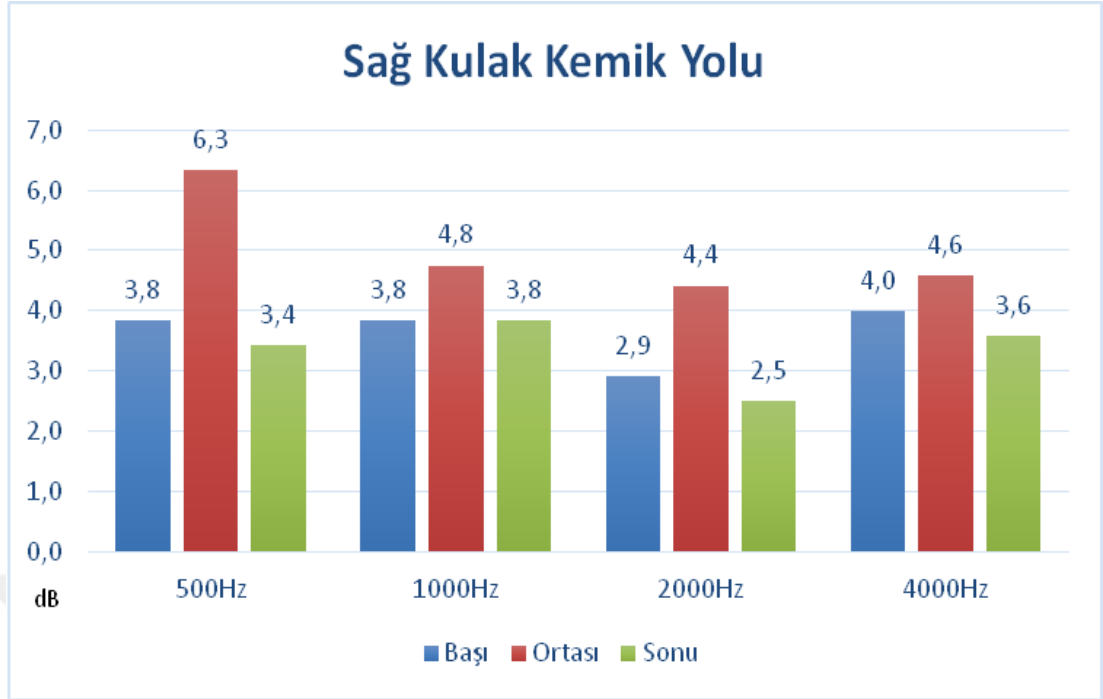
Çalışmanın sonunda progesteron gruplarına bağlı olarak, sol kulak kemik yolunda 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz frekanslarda yapılan odyogram ölçümlerinin ortalamaları alındığında progesteronun negatif etkisi, progesteron düzeyinin en fazla arttığı Grup 3’te, 4000 Hz frekansta tespit edildi (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Çalışmanın Sonunda Progesteron Gruplarına Göre Sol KulakKemikYolu Ortalamaları (Odiyogram)

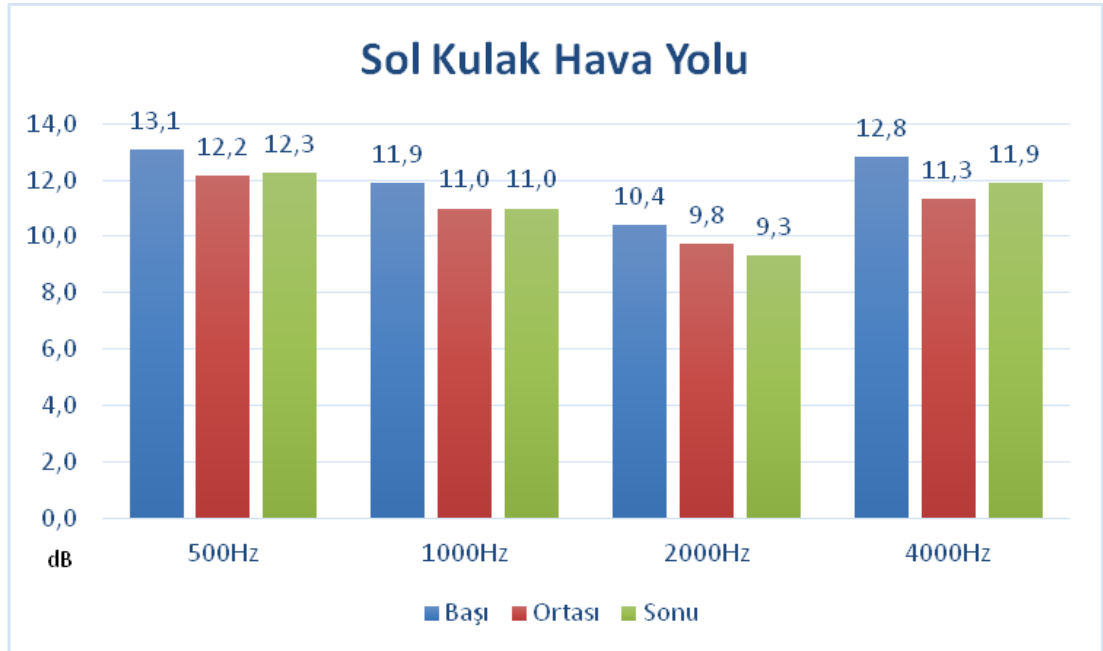
Sol Kulak Kemik Yolu				
Progesteron (ng/ml)	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
0-0,99 (ng/ml)	2,27	1,82	1,36	1,36
1-1,99 (ng/ml)	2,97	2,97	1,72	2,66
2 ve üstü (ng/ml)	2,5	1,67	0,33	5



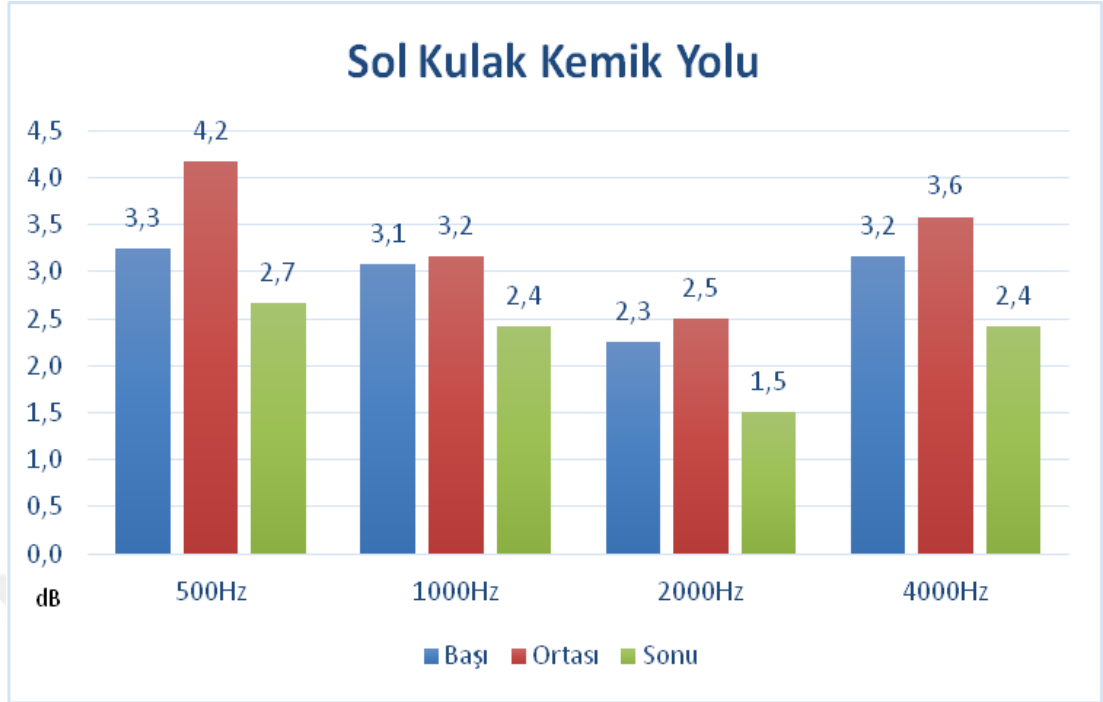
Grafik 4.1. Sağ Kulak Hava Yolu İçin Çalışmanın Başı, Ortası ve Sonunda Ölçülen Saf Ses Eşiklerinin Karşılaştırılması.



Grafik 4.2. Sağ Kulak Kemik Yolu İçin Çalışmanın Baş, Ortası ve Sonunda Ölçülen Saf Ses Eşiklerinin Karşılaştırılması.



Grafik 4.3. Sol Kulak Hava Yolu İçin Çalışmanın Baş, Ortası ve Sonunda Ölçülen Saf Ses Eşiklerinin Karşılaştırılması.



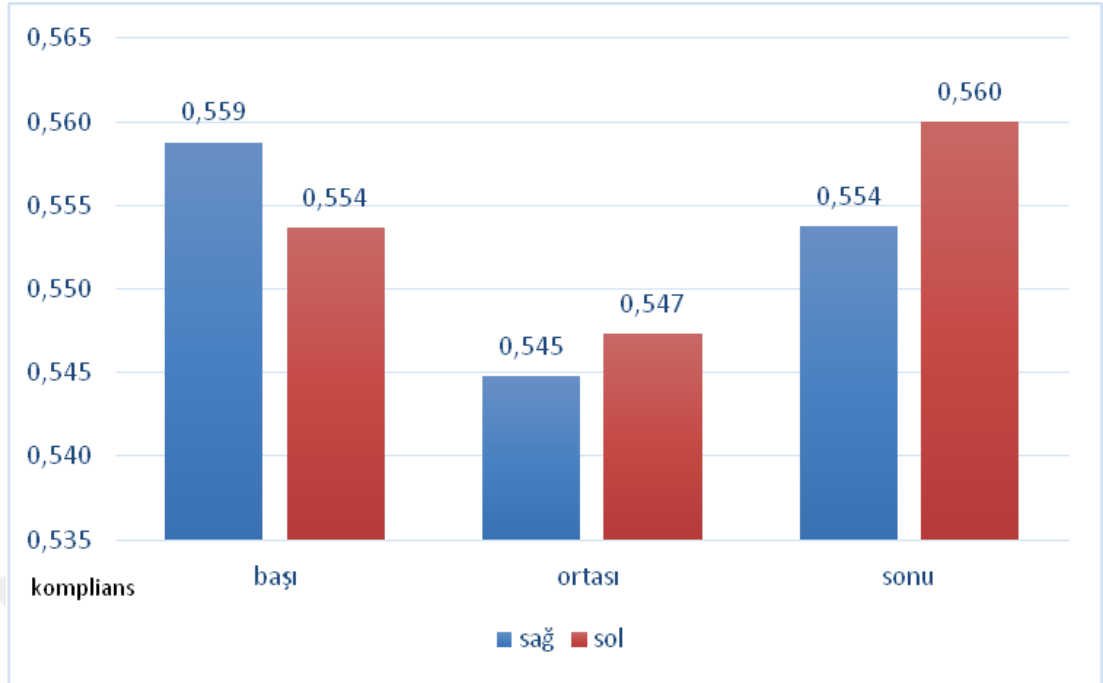
Grafik 4.4. Sol Kulak Kemik Yolu İçin Çalışmanın Baş, Ortası ve Sonunda Ölçülen Saf Ses Eşiklerinin Karşılaştırılması.

Tedavinin sonunda, timpanogram yapılan tüm hastaların kompians değerlerinin yaş, östrojen ve progesteronla karşılaştırmalı analizinde östrojen düzeyleri ile sağ kulakta $p=0,013$ istatistiki olarak anlamlı fark tespit edildi. Timpanogram yapılan tüm hastaların, progesteron düzeyleri ile sol kulakta $p=0,034$ istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Yaşa bağlı sağ kulak ve sol kulak ölçümlerinde, östrojene bağlı sol kulak ölçümünde ve progesterona bağlı sağ kulak ölçümünde istatistiki olarak anlamlı değişim saptanmadı (Tablo 4.23).

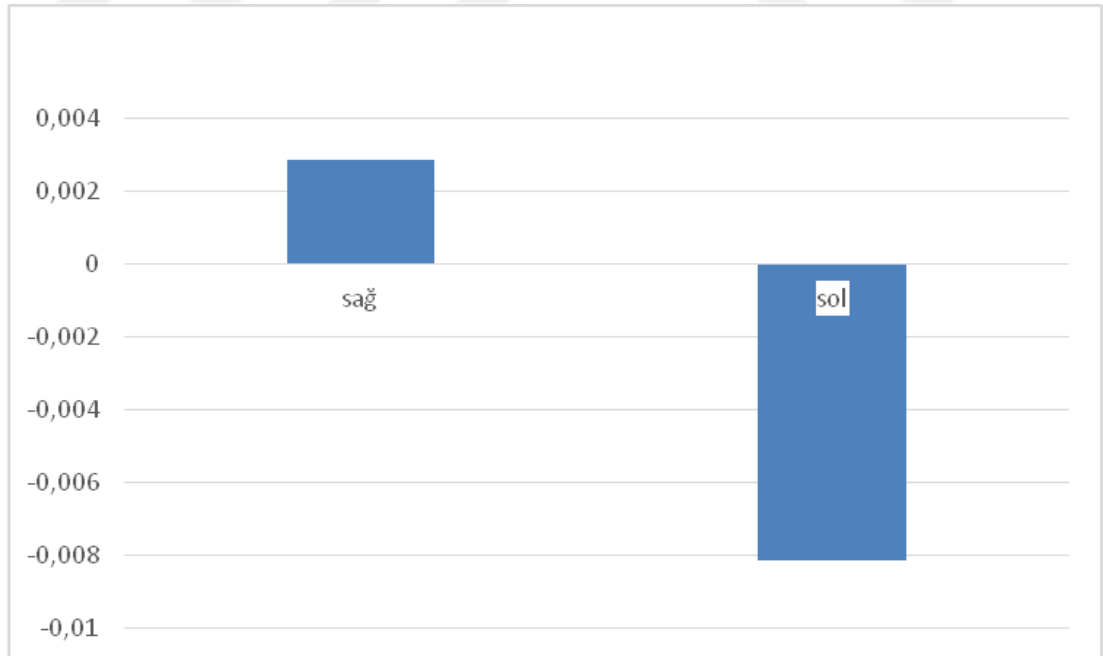
Tablo 4.23. Timpanogram İçin Çalışmanın Sonunda Yaş, E2, P2 İçin Saptanan Kompiansın Değerlendirilmesi

	ANOVA F		Olasılık Değeri	
	Sağ Kulak	Sol Kulak	Sağ Kulak	Sol Kulak
YAŞ	1,276	1,825	0,292	0,153
E2	2,930	0,875	0,013*	0,650
P2	0,445	2,956	0,970	0,034*

(*) $p<0,05$



Grafik 4.5. Tedavinin Başı, Ortası ve Sonunda Timpanogram Değerlendirmeleri



Grafik 4.6. Timpanogram Testlerinde, Tedavinin Sonunda Sağ ve Sol Kulaktaki Fark Derecesi

Tedavinin sonunda 1 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz frekanslarda yapılan otoakustik ölçümlerde sağ kulak ve sol kulak ölçümleri yaşa bağlı olarak incelendiğinde, 2 kHz frekansta sağ kulakta istatistiki anlamlı farklılık saptandı. Ayrıca 4 kHz frekansta sol kulakta yaşa bağlı olarak istatistiki anlamlı farklılık saptandı. 1 kHz ve 3 kHz frekans ölçümlerinde sağ ve sol kulakta herhangi bir istatistiki anlamlı değişim saptanmadı (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Otoakustik Emisyon İçin Çalışmanın Sonunda Elde Edilen İşitme Eşiklerinin Yaşa Bağlı, ANOVA F ve Olasılık Değerleri

		ANOVA F		Olasılık Değeri	
		Sağ Kulak	Sol Kulak	Sağ Kulak	Sol Kulak
YAŞ	1kHz	0,604	1,273	0,615	0,293
	2kHz	4,044	0,934	0,011*	0,431
	3kHz	1,125	0,736	0,347	0,535
	4kHz	0,356	3,853	0,785	0,014*

(*) p<0,05

Tedavinin sonunda, 1 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz frekanslarda yapılan otoakustik ölçümlerde hem sağ kulakta hem sol kulakta östrojen düzeylerine bağlı olarak istatistiki herhangi bir anlamlı değişim saptanmadı (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Otoakustik Emisyon İçin Çalışmanın Sonunda Elde Edilen İşitme Eşiklerinin Östrojene Bağlı, ANOVA F ve Olasılık Değerleri

		ANOVA F		Olasılık Değeri	
		Sağ Kulak	Sol Kulak	Sağ Kulak	Sol Kulak
E2	1kHz	0,628	1,005	0,884	0,523
	2kHz	1,295	1,489	0,301	0,203
	3kHz	1,035	1,051	0,496	0,482
	4kHz	1,474	0,552	0,209	0,936

(*) p<0,05

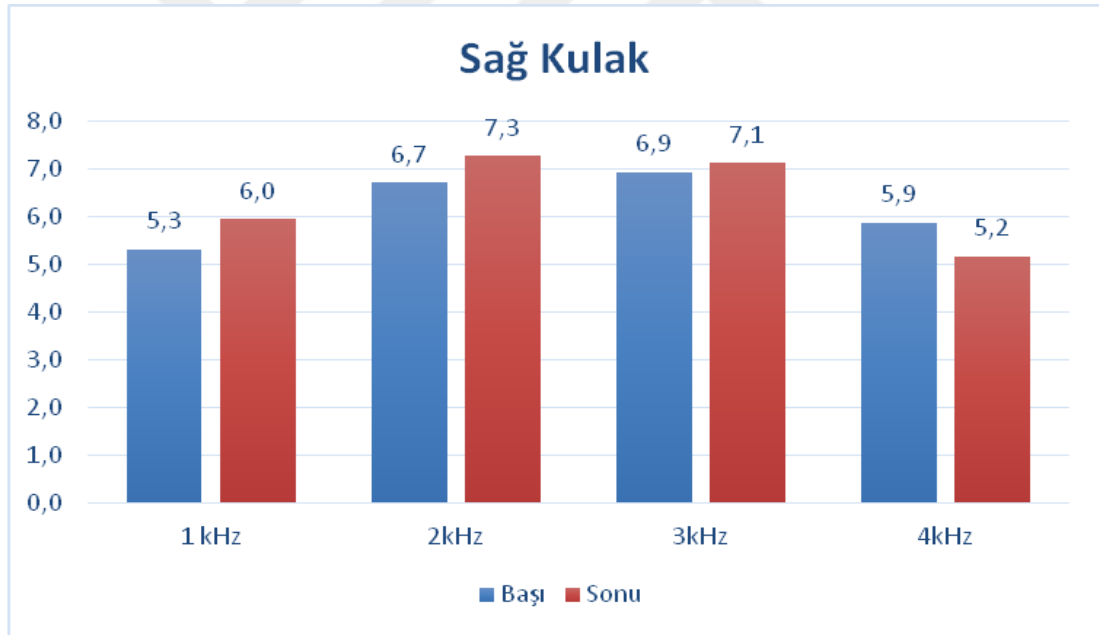
Tedavinin sonunda, 1 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz frekanslarda yapılan otoakustik ölçümlerde 4 kHz frekansta sağ kulakta istatistiki anlamlı değişim

saptandı. Diğer frekanslarda hem sağ kulakta hem sol kulakta progesteron değerlerine bağlı olarak istatistiki anlamlı değişim saptanmadı (Tablo 4.26).

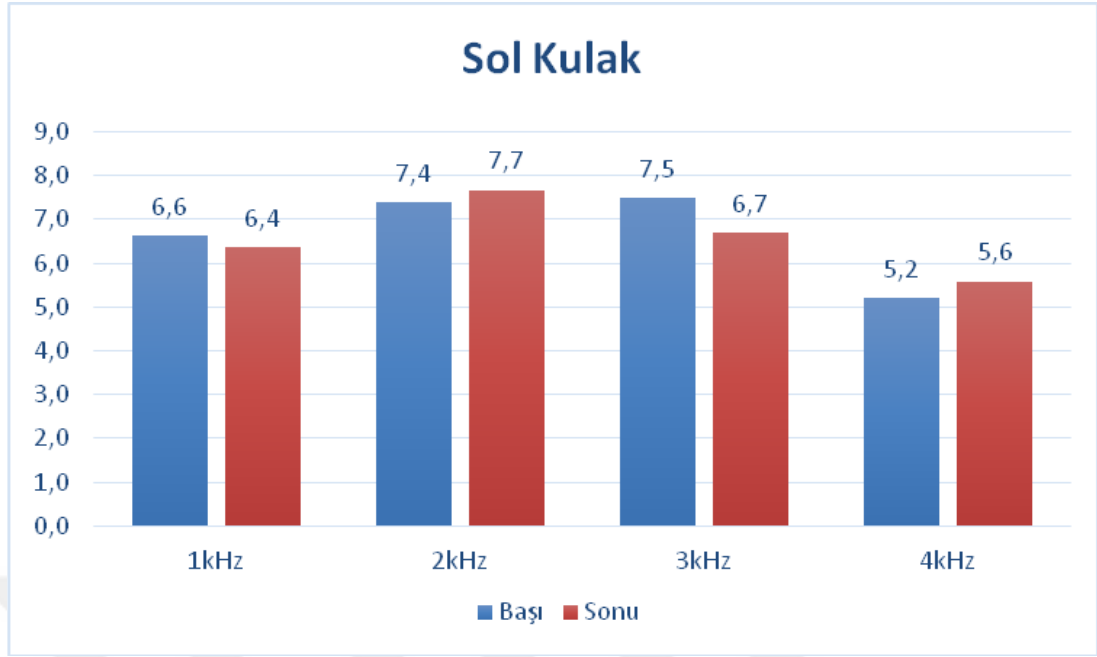
Tablo 4.26. Otoakustik Emisyon İçin Çalışmanın Sonunda Elde Edilen İşitme Eşiklerinin Progesterona Bağlı, ANOVA F ve Olasılık Değerleri

		ANOVA F		Olasılık Değeri	
		Sağ Kulak	Sol Kulak	Sağ Kulak	Sol Kulak
P2	1kHz	0,857	0,726	0,665	0,782
	2kHz	0,281	1,028	0,999	0,521
	3kHz	1,241	0,855	0,376	0,666
	4kHz	3,378	0,670	0,021*	0,829

(*) p<0,05



Grafik 4.7. Sağ Kulak İçin Çalışmanın Başı ve Sonunda Ölçülen Otoakustik Ölçümlerin Karşılaştırılması.



Grafik 4.8. Sol Kulak İçin Çalışmanın Başı ve Sonunda Ölçülen Otoakustik Ölçümlerin Karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA

İşitme, insanın yaşadığı ortamda, çevresiyle olan her türlü ilişkisini düzenlemesinde etkisi olan en önemli duyularından biridir. İşitme sistemi, insanın doğumundan itibaren vücutta birçok sistemin etkisi altındadır. Bunlar arasında işitme sistemini olumlu ya da olumsuz yönde etkileyebilecek birçok faktör mevcuttur. Bunların başında hormonal sistem gelmektedir.

İşitsel sistem cinsiyete göre farklılıklar gösterir. Muhtemelen prenatal gelişim döneminde androjenlere maruz kalma sırasında ilgili işitsel yapıların değiştiği anlamına gelir. Yenidoğan erkek bebeklerin otoakustik emisyonları yenidoğan kız bebeklerin otoakustik emisyonlarından zayıftır ve bu cinsiyet farklılıkları ömür boyunca devam eder.^[60]

Reprodüktif (gonadal) hormonlar üreme davranışını düzenler, aynı zamanda hipotalamik ve ekstrapotalamik noradrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik nöronların aktivitesini de modüle eder.^[61,62] Üreme hormonlarının işitsel fonksiyon üzerindeki etkisi, ovulatuvar siklus sırasında oluşan endokrin değişikliklerde daha belirgin olabilir.^[63] Ovaryan siklus boyunca hormonların dalgalanması potansiyel olarak işitme işlevinde ve diğer duyuşal süreçlerde dalgalanmaya neden olabilir.^[64]

Östrojen; iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem, sinir sistemi, erkek ürogenital sistem, meme bezleri ve kadın üreme sistemi de dahil olmak üzere hem dışıde^[65] hem de erkeklerde^[66,67] bir çok organ ve sistemin fizyolojik işlevlerini etkiler. İşitme sistemi, merkezi sinir sistemindeki eksitator ve koruyucu etkisi nedeniyle östrojen dolaşımı zirvesinde daha duyarlı olabilir. Buna karşılık, premenstrual dönemde düşük hormon seviyeleri, daha az duyarlı işitsel işlevle ilişkili olabilir.^[63]

Koklear seviyede, hem insan hem de hayvanlarda, iç kulakta alfa ve beta östrojen reseptörleri tanımlanmıştır.^[68] Spiral ganglion ile dış ve iç tüylü hücrelerde reseptörlerin varlığı östrojenin işitme iletimini etkileyebileceğini, stria vaskülaristeki reseptörlerin de koklear sıvılardaki sıvı elektrolit dengesini etkileyebileceğini

düşündürmektedir. ^[69] Ek olarak, koklear kan damarlarındaki östrojen reseptörleri, koklear kan akışını modüle ederek işitsel fonksiyonu etkileyebilir. ^[70] Progesteron, ovulatuvar siklusun luteal fazında korpus luteum tarafından salgılanan bir ovarian hormondur ve ayrıca adrenal bezlerde ve santral sinir sisteminde üretilir. Progesteron, diğer steroid hormonların bir öncüsüdür ve bir nörosteroid gibi davranır. ^[71]

İşitsel sistemde spesifik progesteron reseptörleri tanımlanmamıştır, ancak progesteron kulak kepçesinde veya işitsel sistemin daha proximal bölgelerinde bulunan diğer steroid reseptörleri (glukokortikoid ve mineralokortikoid reseptörleri gibi) ile çapraz tepki gösterebilir. ^[72,73] Progesteron ve metabolitleri ayrıca, işitme sistemi boyunca mevcut olan bir GABA-A agonisti gibi davranan GABA-A reseptörleri üzerindeki steroid bağlanma yerleri ile etkileşim yolu ile işitme sistemini de etkileyebilir. ^[74]

Progesteronun 5-HT düzeylerini düşürdüğü ^[75] bulunmuştur ve bu işitsel durumları dolaylı olarak etkileyebilir. Genel olarak progesteron, merkezi sinir sistemi üzerinde esas olarak, östrojenin eksitator etkisini dengeleyebilecek önleyici bir etkiye sahiptir. ^[76] Normal siklus süresince, progesteron seviyeleri, östrojen reseptörlerini yararlı fizyolojik aktivite için yeniden kullanılabilir hale getirecek şekilde hızla düşer. ^[77]

Bu çalışmamızda, İVF (İn vitro fertilizasyon) tedavisi alan ve bu tedaviye bağlı olarak kan östrojen, progesteron seviyesinde değişiklikler olan hastalarda bu değişikliklerin işitme eşik düzeylerini hangi oranda etkilediğini, bu hormon düzeyleri ile işitme eşiği arasında ilişki olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık. Bu amaçla in vitro fertilizasyon tedavisine karar verilmiş altmış kadında yaptığımız çalışmada; İVF tedavisine başlamadan önce ölçülen tüm östrojen düzeylerinde ve odyometrik ölçüm yapılan tüm frekanslarda anlamlı farklılık saptanmadı. İVF tedavisinin sonunda, tüm östrojen düzeylerinde tüm frekanslarda yapılan saf ses odyometrisinde sağ kulak ve sol kulakta hava yolu ve kemik yolu ölçümlerinde, en düşük frekansta sol kulak hava yolu ölçümlerinde östrojen gruplarına bağlı istatistiki olarak anlamlı fark tespit ettik. Yine 2000 Hz frekansta sağ kulak hava yolu, sol kulak hava ve

kemik yolu ölçümlerinde östrojene bağlı olarak istatistiki anlamlı fark tespit ettik. Yine ölçüm yapılan en yüksek frekansta saf ses odyometrisinde hem sağ kulak hava yolu, kemik yolunda hem de sol kulak hava yolu ve kemik yolunda östrojen düzeylerine bağlı olarak istatistiki anlamlı farklılık tespit ettik. Ayrıca odyometrik hava yolu ölçümlerinde en iyi işitmenin östrojen düzeyi en fazla artmış olan hasta grubunda ve 2000 Hz frekansta sol kulakta olduğunu tespit ettik.

C. Hederstierna ve arkadaşlarının 143 kadın hastayı değerlendirdikleri odyometrik çalışmada, hormon replasman tedavisi kullanmayan postmenapozal kadınların, hormon replasman tedavisi kullanan premenapozal, perimenapozal ve postmenapozal kadınlara göre daha az işitmeye eğilimi olduğu saptanmıştır. Buna göre endojen östrojen üretiminin az kaldığı veya hiç olmadığı menapoz sonrası kadınların, menapoz öncesi döneme göre işitmede daha yüksek bir bozulma oranına sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bunun, östrojenin işitme işlevinde koruyucu bir işleve sahip olabileceği konusunda görüş belirtmişlerdir. Yine bu çalışmada premenapozal, perimenapozal kadınlar ve hormon replasman tedavisi alan postmenapozal kadınlar ile karşılaştırıldığında, hormon replasman tedavisi almayan postmenapozal kadınların orta frekansta daha kötü işitme eğilimi olduğu ifade edilmiştir. [5] Yapılmış olan bu çalışmadaki gibi bizim çalışmamızda da östrojenin işitme eşiği üzerine, işitmeyi destekleyici yönde katkısı olduğu düşüncesindeyiz.

Çeşitli araştırmalar, erişkin dişilerin (saf ses odyometrisi ile ölçülen) daha yüksek frekanslarda daha duyarlı işitme oranına sahip olduklarını bildirmişlerdir. [78-80]

Bizim çalışmamızda da, saf ses eşik değerlendirmesi için tedavinin sonunda yapmış olduğumuz odyometrik ölçümlerde, hem sağ kulakta hem de sol kulakta östrojene bağlı en anlamlı değişim, en yüksek frekans olan 4000 Hz’de tespit edilmiştir. Ayrıca progesteron düzeyinin saf ses eşiği üzerine olan negatif etkisi sağ kulakta ve sol kulakta özellikle yüksek frekansta yani 4000 Hz’de belirgin olmuştur. Bu yönü ile yüksek frekans düzeylerinde işitsel sistemin daha duyarlı olduğunu söyleyebiliriz. Bizim hasta grubumuzda, invitro fertilizasyon tedavisinin başında yaptığımız saf ses odyometrisinde, tüm yaş düzeyleri dikkate alındığında ölçüm

yapılan en yüksek frekansta (4000 Hz) de sol kulak hava yolunda anlamlı fark mevcuttu.

Kılıçdag ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, östrojen tedavisi kullanan postmenapozal kadınların, kullanmayan kadınlara kıyasla daha iyi saf ton eşik değerlerine sahip olduklarını bildirmişlerdir.^[81]

Post-menapozal kadınlarda saf ses odyometrisi ile değerlendirilen, işitme kaybının muhtemel ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, daha düşük serum östradiol seviyesinin post menopozal kadınlarda işitme duyarlılığını engellediği ileri sürülmüştür.^[82]

Bizim çalışmamızda, İVF tedavisinin başlangıcında, tüm progesteron düzeyi gruplarında, çalışılan bütün frekanslarda yapılan saf ses odyometrisinde sağ kulak ve sol kulakta, anlamlı fark tespit edemedik. Ancak İVF tedavisinin sonunda, yaptığımız ölçümlerde progesteron düzeyini en yüksek saptadığımız hasta grubunda işitme eşiği daha kötü olma eğilimindeydi. Buna göre progesteronun işitme işlevini olumsuz etkileyebileceği düşünülebilir.

Progesteronun koklea üzerindeki doğrudan etkileri halen bilinmemekle birlikte, normal aylık ovulatuar siklusta görülen tipik çekilme olmaksızın hormon replasman tedavisi veya bazı doğum kontrol hapları gibi devam eden progestin tedavisi, östrojen reseptörünün devamlı down regülasyonuna neden olabilir veya östrojenlerin dolaşımda düzgün bir şekilde reseptörlerine bağlanmasını engelleyebilecek geri dönüşü olmayan reseptör hasarı yapabilir.^[77] Dişiler erkeklerden daha çok spontan otoakustik emisyon ve daha güçlü uyarılmış, daha büyük genlikli otoakustik emisyonu sahiptir ve sağ kulaklar genellikle sol kulaklara kıyasla daha fazla spontan otoakustik emisyonu ve daha güçlü uyarılmış otoakustik emisyonu sahiptir.^[60,79,83]

Otoakustik emisyon üretiminden, kokleadaki dış tüy hücrelerinin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu hücre grubu oldukça hassastır, yoğun sesler ve otoakustik ilaçlara maruz kalındığında ilk zarar görenlerdir.^[60]

Bizim çalışmamızda, tedavinin başlangıcında ölçüm yapılan tüm frekanslarda, yapılan otoakustik ölçümlerde hem sağ kulakta hem sol kulakta östrojen ve progesteron düzeylerine bağlı olarak işitme düzeyinde herhangi bir anlamlı değişim saptamadık.

Tedavinin sonunda, ölçüm yapılan tüm frekanslarda, yapılan otoakustik ölçümlerde hem sağ kulakta hem sol kulakta östrojen düzeylerine bağlı olarak herhangi bir anlamlı değişim saptanmadı. Tedavinin sonunda progesteron düzeylerine bağlı olarak, ölçüm yapılan tüm frekanslarda yapılan otoakustik ölçümlerde 4 kHz frekansta sağ kulakta anlamlı değişim tespit ettik. Sağ kulakta 4 kHz frekansta komplians azalma eğilimindeydi.

21 kadının değerlendirildiği başka bir çalışmada, menstrüel döngünün tüm aşamalarında (foliküler evrede, ovulasyon fazı sırasında ve luteal faz sırasında olmak üzere) otoakustik emisyon ölçümleri yapılmış ve menstrüel siklus boyunca sağ ve sol kulaklarda ortalama geçici otoakustik emisyon ölçüm değerlendirmelerinde her üç faz için 1 ve 4 Hz frekans değerlerinde düşüş olduğu belirtilmiştir. Yine bu çalışmada, hormonal döngü evrelerine göre otoakustik emisyon ölçümlerinde anlamlı bir fark bulunmadığı belirtilmiştir.^[84]

Al-Mana ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, onaltı kadın, ovarian siklusları boyunca 4 kez işitme testi ve eş zamanlı hormon seviye ölçümlerine tabi tutulmuş ve bütün kadınlar saf ton odyometri ve timpanometri ile ölçülen değerlerinde normal otoskopi, duyma ve orta kulak fonksiyonuna sahip olarak değerlendirilmiş. Farklı yaş grupları için ne ovulasyon zamanlarında ne de östradiol ve progesteron seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamadığı belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada TEOAE cevabı değerlendirilmiş, yapılan 4 test boyunca test 1'den test 3'e kadar yükselen TEOAE cevabının, test 4'te azaldığının saptandığı belirtilmiş ancak istatistiki olarak anlamlı bir değişim bulunamamışlardır. Değerlendirme 1 ve 4 arasındaki TEOAE yanıtları arasındaki fark da, foliküler fazın kendi içindeki farkından fazla tespit edilmiş fakat luteal fazın kendi içindeki değişimlerinden anlamlı olarak fazla bulunmamış. Yine, total TEOAE cevabı tüm 4 değerlendirme boyunca östradiol seviyesi ile korele bulunmamış. Fakat analiz sadece erken foliküler

ve geç foliküler faz için yapıldığında TEOAE seviyeleri ve östradiol seviyeleri arasında 2 kHz’de anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmış. Progesteron seviyesi ile yapılan lineer regresyon analizinde anlamlı bir ilişki bulunamamış.^[7]

Yapılan bir çalışmada ovarian döngü süresince TEOAE yanıtlarında herhangibir değişiklik gözlenmemiştir.^[85] Başka bir çalışmada TEOAE yanıtlarının ovarian döngüsü sırasında azalma eğiliminde olduğu bildirilmiştir.^[86]

Bizim alışmamızda, hastalarımızın %35’i 25-29 yaş aralığındaydı. Tedavinin başlangıcında yaptığımız odyogramda tüm yaş gruplarında ve ölçüm yapılan tüm frekanslardan en yüksek frekans olan 4000 Hz’de sol kulak hava yolu ölçümlerinde anlamlı farklılık bulduk. Yine yapmış olduğumuz timpanogram ölçümlerinde yaş grubuna bağlı timpanogram ölçüm farklılığı saptamadık. Ancak timpanogramda ölçüm yapılan tüm hastaları değerlendirdiğimizde, östrojen düzeyi ile karşılaştırmalı analizde sağ kulakta gruplar arasında anlamlı farklılık gördük. Yaptığımız otoakustik ölçümlerde çalışmanın başında hasta grupları arasında anlamlı bir değişim yoktu. Çalışmamızın sonunda yaptığımız odyogram ölçümlerinde, östrojene bağlı olarak 2000 Hz ve 4000 Hz frekanslarda hem sağ kulakta hemde sol kulakta anlamlı farklılıklar bulduk. Yine çalışmamızın sonunda timpanogram ölçümlerinde östrojene bağlı olarak sağ kulakta, progesterona bağlı olarak sol kulakta anlamlı değişim gördük. Çalışmamızın sonunda yaptığımız TEOAE ölçümlerinde yaş düzeyine bağlı olarak 2 kHz’ de sağ kulakta, 4 kHz’de sol kulakta anlamlı değişim saptadık. Östrojen düzeyine bağlı olarak anlamlı değişim saptamamakla beraber, progesterona bağlı olarak sağ kulakta 4 kHz’de anlamlı farklılık mevcuttu. Çalışmamızın bütünü östrojen ve progesteron düzeyinden bağımsız olarak değerlendirildiğinde, sağ kulakta 1 kHz, 2kHz, 3 kHz frekanslarda TEOAE’de yukarı yönlü değişim eğilimi, sol kulakta 2 kHz ve 4 kHz’de yukarı yönlü değişim eğilimi mevcuttu.

Genelde yüksek otoakustik emisyon yüksek koklear kazanç anlamına gelir ve daha iyi işitme duyarlılığıyla ilişkilendirilir.^[87]

Aynı yaş grubunda, sağlam yumurtalıkları olan, 25 orta yaş (15-17 ay) dişi farenin dahil edildiği prospektif bir çalışmada hormon replasman tedavisi (östrojen+progestin) verilerek ve tek başına östrojen verilerek perimenapozal farelerde mevcut tedavilerin işitme üzerine olan etkileri incelenmiştir. 4 aylık tedavi sonucunda elde edilen verilerin kombine östrojen+progestin tedavi grubu için zamanla işitsel duyarlılıkta, istatistiki olarak anlamlı, önemli düşüşler olduğu belirtilmiştir. Sadece östrojen kullanılan grupta 3,6 ve 32 kHz'de daha hafif değişimler olduğu saptanmış, çalışma neticesinde östrojen+progestin hormon replasman tedavisinin, östrojen monoterapisine göre yaşla ilişkili işitme kaybını hızlandırabileceği öne sürülmüştür.^[77]

Yapılan başka bir çalışmada, hormon replasman tedavisi (kombine östrojen ve progesteron) alan post menapozal kadınların, östrojen replasman tedavisi gören ya da hiç hormon replasman tedavisi almayan postmenapozal kadınlardan, saf ses işitme eşiklerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir.^[88]

Oral kontraseptifler, endojen östrojen seviyelerini suprese eder ve oral kontraseptif kullanan kadınlarda kullanmayanlara kıyasla erkek sonuçlarına daha yakın işitme düzeyleri ortaya çıkar.^[89]

Son yıllarda araştırmacılar koklear perfüzyonun azalması üzerine yoğunlaşmışlardır. Koklear mikrosirkülasyonu kan akış hızındaki değişikliklere duyarlıdır ve perfüzyonun sınırlı düzeyde bozulması bile korti organının disfonksiyonuna yol açar.^[90] Endotel hücrelerindeki bu işlev bozukluğu reaktif oksijen ürünlerinin salınımının değişmesine neden olur. Yüksek reaktif oksijen düzeyleri endotel hücrelerinin apoptozuna yol açabilir ya da en yüksek dozlarında endotel hücrelerinin ani ölümüne sebep olabilir.^[91]

6. SONUÇLAR

1. İn vitro Fertilizasyon tedavisi için müracaat eden hastaların çoğunluğu 25-29 yaş aralığında tespit edildi.
2. İn vitro Fertilizasyon tedavisinin başlangıcında, saf ses odyometrisinde ölçüm yapılan en yüksek frekansta (4000 Hz) sol kulak hava yolunda tüm yaş düzeylerinde, anlamlı farklılık mevcuttu.
3. Tedavi başında, ölçüm yapılan tüm frekanslarda, saf ses odyometrisinde östrojen ve progesteron hormon düzeylerinin işitme üzerine önemli etkisi görünmemektedir.
4. Tedavinin başında, yapılan timpanogram ölçümlerinde, östrojen düzeyinin sağ kulak kompliansına etki ettiği izlenmektedir.
5. Mevcut İVF tedavisine rağmen hastaların %10'unda kan östrojen hormon düzeyinde daha az miktarda artış saptanmış olup, bu %10'luk hasta grubunun işitmeye olumlu katkısının daha düşük oranda gerçekleştiği muhtemel görünmektedir.
6. İVF tedavisi almış ve kan östrojen düzeyi yükselmiş olan 60 hastanın odyogram değerlendirilmesinde özellikle 2000 Hz ve 4000 Hz frekanslarda hem sağ kulakta hem de sol kulakta işitme düzeyinde anlamlı değişimler olmuştur.
7. Tedavi sonunda östrojenin, saf ses işitme üzerine etkisi ile, sağ kulakta ve sol kulakta, hava ve kemik yolunda işitmenin en iyi düzeyi 2000 Hz frekansta olmuştur.
8. Kan progesteron düzeyinin saf ses eşiği üzerine olan negatif etkisi sağ kulakta ve sol kulakta özellikle yüksek frekansta (4000 Hz'de) olmuştur.

9. Timpanogramda, östrojenin sağ kulağa olan etkisi, progesteronun ise sol kulağa olan etkisi anlamlı düzeydedir.

10. Timpanogramda, tedavi sonunda sol kulaktaki değişim daha belirgin bulunmuştur.

11. TEOAE (Otoakustik) ölçümlerde İn vitro Fertilizasyon tedavisine bağlı olarak artan östrojen düzeylerine rağmen, ölçüm yapılan frekansların tümünde işitme eşiğinde anlamlı değişim izlenmemiştir.

12. Hastaların timpanometrik ölçümlerinde her iki kulakta tedavi öncesi ve sonrasında, timpanometri basınçlarında farklılık tespit edilmedi. Tedavi öncesi ve sonrasında timpanometri tipi Tip A idi.

KAYNAKLAR

1. Altay B., Üre BS. İşitme Fizyolojisi ve İşitme Kayıpları. İçinde: Gerçek M, editör. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 2014; 3: 23-29.
2. Belgin E. Odyolojik Değerlendirme. Gerçek M. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, 2014; 21: 265-280.
3. Edwards RG., Lobo R., Bouchard P. Time to revolutionize ovarian stimulation. Hum Reprod 1996; 11: 917-9.
4. Janssens RM., Lambalk CB., Vermeiden JP., Schats R., Bernards JM., Re-kers-Mombarg LT., et al. Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomi-zed, double-blind, placebo-controlled study. Hum Reprod 2000; 15: 2333-40.
5. Hederstierna C., Hultcrantz M., Collins A., Rosenhall U. Hearing in women at menopause. Prevalence of hearing loss, audiometric configuration and relation to hormone replacement therapy. Acta Otolaryngol 2007; 127 (2) 149–155 10.1080/00016480600794446
6. Mitre E I., Figueira A S., Rocha A B., Alves S MC. Audiometric and vestibular evaluation in women using the hormonal contraceptive method. Braz J Otorhinolaryngol. 2006; 72 (3): 350–354.
7. Al-Mana D., Ceranic B., Djahanbakhch O., Luxon L M. Alteration in auditory function during the ovarian cycle. Hear Res. 2010; 268 (1–2): 114–122.
8. Arruda P O., Silva I MC. Study of otoacoustic emissions during the female hormonal cycle. Braz J Otorhinolaryngol. 2008; 74 (1): 106–111.
9. Belgin E. Periferik İşitme Sisteminin Anatomi ve Fizyolojisi. İçinde: Belgin E. editör, yardımcı editör Şahlı S. Temel Odyoloji 2015; 3: 27-38.

10. Moller M. Hearing its physiology and Pathophysiology, ch. 3. Academic Press, California, 2000; 74-75.
11. Seikel, J. A., King D. W., Drumright D. G. Anatomy & Physiology for Speech, Language and Hearing, Fourth Edition, Delmar, 2010.
12. Dallos P. The Auditory periphery: Biophysics and physiology, Academic press, New York, 1973.
13. Belgin, E. Odyolojik Değerlendirme (21. Bölüm) “ Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi ”Kitabı, Editör: Prof. Dr. Muharrem Gerçekler, Akademisyen Tıp Kitapevi, 2014.
14. Hall JW. Overview of auditory neurophysiology: Past, present, and future. New Handbook of Auditory Evoked Responses. 1st ed, Boston: Pearson Education, 2007.
15. Lee K. J. Essential Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Audiology, Tenth Edition, McGraw-Hill Companies, 2012; 24-65.
16. Pickles J. O. An introduction to the physiology of Hearing. Academic Press, London-Newyork, 1982.
17. Mehta R. P., Rosowski J. J., Voss S. E., O’Neil E., Merchant SN. Determinants of hearing loss in perforation of the tympanic membrane. Otol Neurotol, 2006; 27 (2): 136-43.
18. Poe D. S., Gopen Q. Chapter 15, Eustachian Tube Dysfunction. In: Snow Jr JB, Wackym PA, eds. Ballenger’s Otolaryngology Head and Neck Surgery. Connecticut-USA: BC Decker Inc. People’s Medical Publishing House, 2009; 201-8.
19. Lee J. H., Marcus D. C. Endolymphatic Sodium homeostasis by Reissner’s membrane. Neuroscience, 2003; 119 (1) 3-8.

20. Atkin I., M., Anderson D. J. and Brugge J. F. Tonotopic organisation and discharge characteristics of single neurons in nuclei of the lateral lemniscus of the cat. *J. Neurophysiology*, 1970; (33) 421-440.
21. Kim D. O. Functional Roles of the Inner and Outer-Hair-Cell Subsystems in the cochlea and Brain Stem. "Hearing Science; Recent Advances" (Ed. Berlin C. I) College-Hill Press, California, 1984; 249-251.
22. Janssen, T., Müller J. Otoacoustic emissions as a diagnostic tool in a clinical context. In: Manley GA, Fay RR, Popper AR, eds. *Active Processes and otoacoustic emissions in hearing*. 1st ed. New York: Springer, 2008; 421-60.
23. Kemp DT. Otoacoustic emissions: Concepts and origins. In: Manley GA, Fay RR, Popper AR, eds. *Active processes and otoacoustic emissions in hearing*. 1st ed. New York: Springer, 2008; 1-38.
24. Bruno JRW. Auditory nerve fiber activity influenced by contralateral ear sound stimulation, *Experimental Neurology*, 1978; 59: 62-74.
25. Brugge J. F. Neurophysiology of the central auditory and vestibular systems. In: M. M. Paparella, D. A. Shumrick J. I., Gluckman W. L., Meyerhoff (Eds) *Otolaryngology* (vol. 1). Basic sciences and related principles, Philadelphia: W. B, Saunders, 1991; pp. 281-314.
26. Çolpan B. İşitme Kayıplarının Etiyolojisi. İçinde: Belgin E., Şahlı S, editörler. *Temel Odyoloji*. 2. Baskı.. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2017; p. 275-302.
27. Carhart R., Jerger JF. Preferred method for clinical determination of pure-tone thresholds. *Journal of Speech and Hearing Disorders*, 1959; 24 (4): 330-345.
28. Cooper J., Lightfoot G. A. Modified pure tone audiometry technique for medico-legal assessment. *British Journal of Audiology*, 2000; 34 (1): 37-46.

29. Goodman A. Reference levels for pure-tone audiometer. ASHA 1965; 7: 262-263.
30. Haughton PM. Audiometer calibration: applying the earphoneto the coupler. British Journal of Audiology 1995; 29 (3): 188-191.
31. Smith P. A., Foster J. R. Audiometer calibration: two neglected areas. British Journal of Audiology, 1997; 31 (5): 359-364.
32. Purdy S., Williams W. Guideline for diagnosing occupational noise-induced hearing loss, Part 3: Audiometric standards, Purdy & Williams: Guidelines for audiometry for diagnosis of NIHL, November 2012.
33. Belgin E. Saf Ses Odyometri. İçinde: Belgin E., Şahlı S. Editörler. Temel Odyoloji. 2. Baskı. 2017; (8): 99-105.
34. Smith P. A., Lutman M. E. Consequences of the change to standards for air-conduction hearing levels. British Journal of Audiology, 1992; 26 (1): 59-61.
35. Hood J. D. The principles and practice of bone conduction audiometry. Laryngoscope, 1960; 70: 1211-1228.
36. Lau C. C. The effect of coupling force on bone conduction audiometry. British Journal of Audiology, 1986; 20 (4): 261-268.
37. Coles R. R. A., Lutman M. E., Robinson D. W. The limited accuracy of bone-conduction audiometry: its significance in medicolegal assessments. Journal of Laryngology and Otology, 1991; 105 (7): 518-521.
38. Cranford JL. Basics of Audiology. First Edition. California Plural Publishin, 2007; 17-47.
39. Martin FN. Introduction to Audiology. Boston: Allyn and Bacon, 1997; 177-81.

40. Stach BA., Jerger JF. Immitance measures in audiotory disorders, chapter 6. In: Jacobson JT, Northern JL., editors. Diagnostic Audiology. Texas: Pro-ed. 1991; 133-9.
41. Jerger J., Jerger S., Mauldin L. Studies in impedance audiometry. I. Normal and sensorineural ears. Arch Otolaryngol, 1972; 96 (6): 513-23.
42. Hunter L. L., Sanford CA. Tympanometry and Wideband Acoustic Immitance. In: Katz J, ed. Hand book of Clinical Audiology. 7th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015; 137-163.
43. Hunter LL., Shahnaz N. Acoustic Immitance Measures: Basic and Advanced Practisece. San Diego, CA: Plural Publishing, 2014.
44. Fowler C., Shanks J. Tympanometry. In: Katz J, ed. Handbook of Clinical Audiology. Philadelphia. Wolters Kluwer, 2002; 175-205.
45. Jerger J. Clinical experiance with impedance audiometry. Arch Otolaryngol, 1970; 92 (4): 311-24.
46. Dhar S., Hall JW. Otoacoustic Emissions: Principles, Procedures and Protocols, 2009; p. 8, 17, 28, 33, 41, 55, 88-90.
47. Prieve B., Fitzgerald T. Otoacoustic Emissions. In: Katz J., Burkhardt R., Medwetzky L., Hood L., eds. Handbook of Clinical Audiology. 6 th ed. USA: Williams and Wilkins; 2009; p. 497-528.
48. Drexl M., Lagarde MMM., Zuo J., Lukashkin AN., Russell J. The Role of Prestin in the Generation of Electrically Evoked Otoacoustic Emissions in Mice. J. Neurophysiol 2008; 99: 1607-1615. First Published January 30, 2008, doi: 10.1152/jn.01216.2007.

49. Norton SJ., Stover L. J. Otoacoustic emissions: An emerging clinical tool. In: Katz J. ed. Handbook of Clinical Audiology. 4 th ed. USA: Williams and Wilkins; 1994; p. 448-450.
50. Cooper NP., Pickles JO., Manley GA. Travelling waves, second filters and physiological vulnerability: A short history of the discovery of active processes in hearing. In: Manley GA., Fay RR., Popper AR., eds. Active Processes and otoacoustic emissions in hearing. I st ed. New York: Springer; 2008; p. 39-62.
51. Probst R., Brenda L. Lensbury-Martina and Glen K. Martin. A review of Otoacoustic Emissions. J. Acoust. Soc. Am. 89 (5), May 1991.
52. Atalay M., Ata B. Üremenin Endokrin Kontrolü, YÜT için kontrollü ovaryum hiperstimülasyonu. Bölüm 2. İçinde: Elder K., Dale B. Çeviri Editörü: İrez T. İn Vitro Fertilizasyon. Üçüncü baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 2014; 19-27.
53. Howles CM., Macnamee MC., Edwards RG., Goswamy R., Steptoe PC. Effect of high tonic levels of luteinizing hormone on outcome of in vitro fertilization, 1986; Lancet 2: 521-522.
54. Adashi EY. Ovulation induction. Lippincott-Raven, 1996; 1181-1206.
55. Young SL. Serum concentrations of enclomiphene and zuclomiphene across consecutive cycles of CC therapy in anovulatory infertile women. Fertil Steril 1999; 71: 639.
56. Kettel LM. Hypothalamic-pituitary-ovarian response to CC in women with PCOS. Fertil Steril 1993; 59: 532-538.
57. Huges E, C for unexplained subfertility in women Cochrane review, 2000.
58. Carr B. R., Bradshaw K. D. Over ve Kadın Üreme Sistemi Hastalıkları. İçinde: Jameson J. L. editör, Çeviri Editörü: Bereket A. Harrison Endokrinoloji bölüm 2009; (10): 203-223.

59. Kayaalp S. O. ESTROJENLER, PROJESTİNLER VE ANTAGONİSTLERİ
İçinde: Kayaalp S. O. editör. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji
Kayaalp S. O. 2002; (82): 1314-1340.
60. McFadden D. Sexual orientation and the auditory system. *Frontiers in Neuroendocrinology* 32, 2011; 201–213.
61. Scholtz AW., Kanonier G., Schrott-Fischer A. Immunohistochemical investigation of enkephalins in the human inner ear. *Hear Res* 1998; 118 (1–2): 123–128.
62. Genazzani AR., Stomati M., Morittu A., Bernardi F., Monteleone P., Casarosa E., et al. Progesterone, progestagens and the central nervous system. *Hum Reprod* 2000; 15 (Suppl 1): 14–27.
63. D. Al-mana., B. Ceranic., O. Djahanbakhch., L. M. Luxon. Hormones and the auditory system: a review of Physiology and pathophysiology. *Neuroscience* 153 (2008) 881–900.
64. Parlee MB. Menstrual rhythms in sensory processes: A review of fluctuations in vision, olfaction, audition, taste, and touch. *Psychol Bull* 1983; 93 (3): 539–548.
65. Nilsson S., Makela S., Treuter E., Tujague M., Thomsen J., Andersson G., et al. Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev* 2001; 81 (4): 1535–1565.
66. Sharpe RM. The role of oestrogen in the male. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9 (9): 371–377.
67. Lombardi G., Zarrilli S., Colao A., Paesano L., Di Somma C., Rossi F., et al. Estrogens and health in males. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 178 (1–2): 51–55.
68. Stenberg AE., Wang H., Fish J III, Schrott-Fischer A., Sahlin L., Hultcrantz M. Estrogen receptors in the normal adult and developing human inner ear and in Turner’s syndrome. *Hear Res* 2001; 157 (1–2): 87–92.

69. Lee JH., Marcus DC. Estrogen acutely inhibits ion transport by isolated stria vascularis. *Hear Res* 2001; 158 (1–2): 123–130.
70. Laugel GR., Dengerink HA., Wright JW. Ovarian steroid and vasoconstrictor effects on cochlear blood flow. *Hear Res* 1987; 31 (3): 245–251.
71. Baulieu EE. Neurosteroids: A novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23 (8): 963–987.
72. Lang I., Zielinski CC., Templ H., Spona J., Geyer G. Medroxyprogesterone acetate lowers plasma corticotropin and cortisol but does not suppress anterior pituitary responsiveness to human corticotropin releasing factor. *Cancer* 1990; 66 (9): 1949–1953.
73. Nathan CA., Kim TS., Harris JP., Koutnouyan HA., Ryan AF. Absence of mRNA encoding estrogen receptor in the rat cochlea. *Acta Otolaryngol* 1999; 119 (8): 853–857.
74. Follesa P., Concas A., Porcu P., Sanna E., Serra M., Mostallino MC., et al. Role of allopregnanolone in regulation of GABA (A) receptor plasticity during long-term exposure to and withdrawal from progesterone. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 37 (1–3): 81–90.
75. Birzniece V., Backstrom T., Johansson IM., Lindblad C., Lundgren P., Lofgren M., et al. Neuroactive steroid effects on cognitive functions with a focus on the serotonin and GABA systems. *Brain Res Rev* 2006; 51 (2): 212–239.
76. Katzenellenbogen BS. Mechanisms of action and cross-talk between estrogen receptor and progesterone receptor pathways. *J Soc Gynecol Investig* 2000; 7 (1 Suppl): S33–S37.
77. Price K., Zhu X., Guimaraes P. F., Vasilyeva O. N., Frisina R. D. Hormone replacement therapy diminishes hearing in peri-menopausal mice. *Hearing Research* 252 (2009) 29–36.

78. Jerger J., Hall J. Effects of age and sex on auditory brainstem response. *Arch Otolaryngol* 1980; 106 (7): 387–391.
79. McFadden D. A speculation about the parallel ear asymmetries and sex differences in hearing sensitivity and otoacoustic emissions. *Hear Res* 1993; 68 (2): 143–151.
80. McFadden D. Sex differences in the auditory system. *Dev Neuropsychol* 1998; 14 (2/3): 261–298.
81. Kilicdag EB., Yavuz H., Bagis T., Tarim E., Erkan AN., Kazanci F. Effects of estrogen therapy on hearing in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 (1): 77–82.
82. Kim SH., Kang BM., Chae HD., Kim CH. The association between serum estradiol level and hearing sensitivity in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2002; 99 (5 Pt 1): 726–730.
83. Hall JW. Distortion product and transient evoked OAEs: Nonpathologic factors influencing measurement. In: *Handbook of otoacoustic emissions* (Hall JW III, ed), 2000; pp 163–220. San Diego: Singular Publishing Group.
84. Priscila Oliveira Arruda, Isabella Monteiro de Castro Silva. Study of otoacoustic emissions during the female hormonal cycle. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2008; 74 (1): 106-11.
85. Yellin MW., Stillman RD. Otoacoustic emissions in normal-cycling females. *J Am Acad Audiol* 1999; 10 (7): 400–408.
86. Amit G., Animesh B. Effect of hormones on TEOAEs. *Indian J Otol* 2004; 10 (1): 24–26.
87. Ceranic B. Otoacoustic emissions. In: Luxon L. M., Furman J. M., Martini A., Stephens D. (Eds.), *Textbook of Audiological Medicine: Clinical Aspects of Hearing and Balance*. Martin Dunitz, London, 2003; pp. 259-270.

88. Guimaraes P., Frisina ST., Mapes F., Tadros SF., Frisina DR., Frisina RD. Progesterone negatively affects hearing in aged women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103 (38): 14246–14249.
89. McFadden D. Masculinizing effects on otoacoustic emissions and auditory evoked potentials in women using oral contraceptives. *Hear Res* 2000; 142 (1–2): 23–33.
90. Miller JM., Ren TY., Nuttall AL. Studies of inner ear blood flow in animals and human beings. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112: 101–113.
91. Pober JS., Min W., Bradley JR. Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 71–95.