

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ

ANABİLİM DALI

**OTOSKLEROZLU HASTALARDA KEMİK YIKIM
METABOLİTİ DEOKSİPİRİDİNOLİNİN İDRAR
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
BULGULARIN TEMPORAL KEMİK BİLGİSAYARLI
TOMOGRAFİ VE DENSİTOMETRİ VERİLERİ İLE
KORELASYONU**

UZMANLIK TEZİ

DR.PINAR TUNÇBİLEK ÖZMANEVRA

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ENİS ALPİN GÜNERİ

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	1
KISALTMALAR.....	4
TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....	6
TEŞEKKÜR.....	10
ÖZET.....	11
SUMMARY.....	13
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	16
2. GENEL BİLGİLER.....	17
2.1 Embriyoloji	17
2.2 Otosklerotik Odağın Histopatogenezi.....	19
2.3 Otoskleroz Tanımı ve Epidemiyoloji.....	20
2.4 Etiopatogenez	22
2.4.1 Otosklerozda Genetik	22
2.4.2 Viral Enfeksiyonlar	23
2.4.3 Otoimmünite ve İnflamasyon	24
2.4.4 Hormonal ve Metabolik Faktörler	26
2.4.5 Enzimatik Etkiler	26
2.5 Otosklerozda Odyolojik Değerlendirme.....	27
2.6 Radyodiagnostik Tetkikler	29
2.7 Kemik Metabolizmasının Biyokimyasal Değerlendirmeleri	32
2.7.1 Osteoporozun Değerlendirilmesi.....	32

2.7.2 Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirleyicileri.....	33
2.7.2.a Kemik Yapım Belirteçleri	33
2.7.2.b Kemik Rezorbsiyon Belirteçleri	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1 Çalışmanın Yeri ve Tarihi.....	38
3.2 Olgı Seçimi.....	38
3.3 İşitme Ölçümleri	40
3.4 İdrar Değerlendirmesi	40
3.5 Radyolojik Değerlendirme	41
3.5.1 Histogram	43
3.5.2 Dört Nokta Dansitometrisi	43
3.6 İstatistiksel Analiz.....	44
4. BULGULAR.....	45
4.1 Odyolojik Bulgular	45
4.2 Radyolojik Veriler	48
4.2.1 Görsel Odak.....	48
4.2.2 Histogram	48
4.2.3 Dört Nokta Dansitometri	49
4.3 İdrar Deoksipiridinolin (DPD) Verileri	51
5. TARTIŞMA.....	72
5.1 Radyolojik Değerlendirme	72
5.1.1 Görsel Odak.....	72

5.1.2 Histogram ve Dört Nokta Dansitometri	73
5.2 İdrar Deoksipiridinolin (DPD).....	75
6. SONUÇ.....	80
7. KAYNAKLAR.....	82

KISALTMALAR

ALP: Alkalen fosfataz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

Ca: Kalsiyum

DPD: Deoksipiridinolin

GAP: Hava – Kemik Aralığı

H maksimum: Maksimum histogram değeri

H ortalama: Ortalama histogram değeri

HLA: Human Leukocyte Antigen (İnsan lökosit antijeni)

HPLC: High-Performance Liquid Chromatography (yüksek performanslı lipid kromatografi)

HU: Hounsfield Ünitesi

HUPF: Hounsfield Ünitesi Piksel Frekansı

HY: Hava yolu

kHz: Kiloherertz

KY: Kemik yolu

MeV: Kızamık virüsü

NTX: N terminal çapraz bağlı telopeptid

OPG: Osteoprotegerin

PTH: Parathormon

ROI: Region of interest

RT-PCR: Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography (Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi)

SPSS: Statistical Package for Social Sciences (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi)

TSH: Tiroid stimule edici hormon

YRBT: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Radyolojik olarak saptanan sağ fenestral odak

Şekil 2. Radyolojik olarak saptanan bilateral fenestral odak

Şekil 3. Dört nokta dansitometri yöntemi

Tablo 1. Rotteveel BT sınıflaması

Tablo 2. Odyolojik verilerin ortalama değerleri (HY-hava yolu, KY-kemik yolu, GAP-hava kemik aralığı)

Tablo 3. Radyolojik olarak görsel odak saptanan ve saptanmayan hastaların odyolojik verilerinin ortalama değerleri (HY-hava yolu, KY-kemik yolu, GAP-hava kemik aralığı)

Tablo 4. Radyolojik olarak görsel odak saptanan ve saptanmayan gruplar arasında odyolojik verilerin ortalamalarının farklılığının değerlendirilmesi

Tablo 5. Otoskleroz tutulumunun tek veya çift taraflı olduğu kulaklarda görsel odak dağılımı

Tablo 6. Histogram ortalama değerleri ve standart sapmaları ile görsel odak dağılımı

Tablo 7. Histogram ortalama değerlerinin radyolojik görsel değerlendirmeye göre odak saptanan ve saptanmayan gruplar arasındaki farklılığın değerlendirmesi

Tablo 8. Dört nokta dansitometri ortalama değerleri ve standart sapmaları ile görsel odak dağılımı

Tablo 9. Dört nokta dansitometri ortalama değerlerinin radyolojik görsel değerlendirmeye göre odak saptanan ve saptanmayan gruplar arasındaki farklılığın değerlendirilmesi

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri ve grupların ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi

Tablo 11. Hasta (otoskleroz tutulumuna göre) ve kontrol grubundaki kadınların ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri ve grupların ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi

Tablo 12. Otokleroz tutulumuna göre hasta grubundaki kadınlar ile kontrol grubundaki kadınlar arasında ilk ve ikinci idrarda DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi

Tablo 13. Hasta (otoskleroz tutulumuna göre) ve kontrol grubundaki erkeklerin ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri, grupların ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi

Tablo 14. Otokleroz tutulumuna göre hasta ve kontrol grubundaki erkekler arasında; ilk ve ikinci idrarda DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi

Tablo 15. Hasta-kontrol gruplarının, ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerlerinin cinsiyete göre dağılımı, grupların ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılığın değeri

Tablo 16. İlk ve ikinci idrarda DPD oranı ortalama değerleri açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında, kadınlar ile erkekler arasında, cinsiyete göre hasta ile kontrol grubu arasında, hasta grubu içinde kadınlar ile erkek olgular arasında; arasındaki farklılığın Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmesi

Tablo 17. Hasta grubundaki otoskleroz tipine göre ve kontrol grubundaki kişilerin ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama minimum, maksimum değerleri ortalamaları ve grupların ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi

Tablo 18. Hasta grubundaki otoskleroz tipine ve tutulumuna göre ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri ve grupların ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi

Tablo 19. Hasta grubundaki olgular arasında radyolojik olarak görsel odak saptananlar ve saptanmayanların ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri ve grupların ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi

Tablo 20. Hastaların radyolojik görsel odağa göre pozitif ve negatif olarak değerlendirilmesi ile oluşturulan gruplar ile kontrol grubunun ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerlerinin gruplar arası farklılığının değerlendirilmesi

Tablo 21. Radyolojik olarak görsel odak saptanan ve saptanmayan hastaların otoskleroz tipine göre, ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri

Tablo 22. Radyolojik görsel odak saptanan hastaların, radyolojik değerlendirmede saptanan otoskleroz tutulumuna göre, ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri

Tablo 23. Radyolojik olarak görsel odak saptanan ve saptanmayan hastaların, otoskleroz tutulumuna göre ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri ile grupların ilk - ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi

Tablo 24. Otosklerotik tutulumun bilateral veya unilateral olmasına göre ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri, minimum ve maksimum değerleri ile grupların ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi

Tablo 25. Otosklerotik tutulumun bilateral veya unilateral olmasına göre ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerlerinin gruplar arası farklılığının değerlendirilmesi

Tablo 26. Otosklerotik tutulumun bilateral veya unilateral olmasına göre ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerlerinin 3 grup (bilateral-unilateral-kontrol) arasındaki farklılığın değerlendirilmesi (Kruskal Wallis testi)

Tablo 27. Görsel odak saptanmayan olguların dansitometrik parametreleri arasındaki korelasyon (Hortalama: histogram ortalama, Hmax: histogram maksimum değeri, 2000 HUPF: 2000 HU piksel frekansı)

Tablo 28. Görsel odak saptanan olguların dansitometrik parametreleri arasındaki korelasyon (Hortalama: histogram ortalama, Hmax: histogram maksimum değeri, 2000 HUPF: 2000 HU piksel frekansı)

Tablo 29. Histogram ile dört nokta dansitometri değerleri arasındaki korelasyon (Hortalama: histogram ortalama, Hmax: histogram maksimum değeri, 2000 HUPF: 2000 HU piksel frekansı)

Tablo 30. Dansitometrik parametreleri ile kemik yolu işitme eşikleri arasındaki frekansa göre korelasyon (Hortalama: histogram ortalama, Hmax: histogram maksimum değeri, 2000 HUPF: 2000 HU piksel frekansı)

Tablo 31. Dansitometrik parametreleri ile hava yolu işitme eşikleri ve hava – kemik aralığı arasındaki frekansa bağlı korelasyon (Hortalama: histogram ortalama, Hmax: histogram maksimum değeri, 2000 HUPF: 2000 HU piksel frekansı, GAP: hava kemik aralığı)

Tablo 32. Dansitometrik parametreler ile hasta grubundaki idrar DPD oranı değerleri arasındaki korelasyon (Hortalama: histogram ortalama, Hmax: histogram maksimum değeri, 2000 HUPF: 2000 HU piksel frekansı)

Tablo 33. İlk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı değerlerinin 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz ve dört frekans ortalamaları için kemik yolu ve hava yolu işitme eşikleri, hava-kemik aralığı ile olan korelasyonu (GAP: hava-kemik aralığı)

Tablo 34. İlk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı değerlerinin otoskleroz tutulumu ile olan korelasyonu

Tablo 35. İlk ve ikinci idrar DPD oranlarının duyarlılık ve özgüllük değerleri

Tablo 36. BT ve idrar DPD oranlarının duyarlılık değerleri

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren saygıdeğer hocalarıma, başta tez danışmanım Prof. Dr. Enis Alpin Güneri olmak üzere Prof. Dr. Semih Sütay'a, Prof. Dr. Ataman Güneri'ye, Prof. Dr. Ahmet Ömer İkiz'e, Prof. Dr. Taner Kemal Erdağ'a, Doç. Dr. M. Cenk Ecevit'e, Doç. Dr. Günay Kırkım'a, Yrd. Doç. Dr. Ersoy Doğan'a ve Uzm. Dr. Yüksel Olgun'a bana kattıkları tüm bilgi ve beceriler için minnettarlığımı sunar ve teşekkür ederim. Tezim ile ilgili radyolojik çalışmaları yürüten Yrd. Doç. Dr. Nuri Karabay'a, istatistik çalışmalarında yardımını esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hülya Ellidokuz'a, uzmanlık eğitimim ve tez sürecimde desteklerini esirgemeyen sevgili Uzm. Ody. Selhan Gürkan'a, Uzm. Ody. Serpil Mungan Durankaya'ya ve Uzm. Ody. Başak Mutlu'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tıp eğitimi ve uzmanlık eğitimi süreçlerinde daha yoğun olmak üzere hayatım boyunca her zaman tüm varlıkları ve destekleri ile yanımda olan biricik annem Ayla Tunçbilek'e, babam Turgut Tunçbilek'e, kardeşim Ulaş Tunçbilek'e ve canım eşim Ramadan Özmanevra'ya, yaşamım boyunca ihtiyacım olduğu her anda ve özellikle tez sürecimde her zaman yanımda olan Ümit Mankır'a ve Cengiz Hepeyiler'e sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Otoskleroz, işitme kaybı gelişmesi durumunda klinik olarak tanı konulan ilerleyici tek ya da çift taraflı işitme kaybı ile seyreden bir hastalıktır. Oluşum mekanizmasında genetik faktörler, endokrin faktörler, immun bozukluklar, viral enfeksiyonlar, bağ dokusu hastalıkları potansiyel sebepler arasında yer almaktadır. Kemik yıkımı ya da kemik metabolizmasında artış ile giden hastalığı (osteoporoz , osteogenesis imperfecta, Paget hastalığı vb.) olmayan hastalarda non invaziv olarak yapılabilecek bir idrar tetkiki ile otoskleroz tanısının desteklenmesinin, hastanın rehabilitasyon ve takip sürecinde, cerrahi zamanlamanın planlanmasında ve ailenin diğer bireylerinde tarama testi olarak kullanılabilme imkanı hakkında katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

Otik kapsülün kemik metabolizmasında, kemik resorpsiyonu ile karakterize olan genetik olduğu düşünülen bir hastalık olan otosklerozda, demineralizasyona bağlı otik kapsül değişikliklerinin yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ile görsel olarak gösterilmesi günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Odyolojik incelemelerde iletim tipi ya da miks tip işitme kaybı saptanarak otoskleroz olduğu düşünülen hastalarda bilgisayarlı tomografide kemik dansite ölçümü ile otosklerotik odak saptanamadığı olgular da mevcuttur.

Kemik yıkım ürünlerinden deoksipiridinolin ise, metabolize olmadan idrar ile atılan, kemik rezorpsiyonu ve osteoklastik aktivite ile artış gösteren bir markerdir. Kemik yıkım ürünlerinden olan idrar deoksipiridinolin düzeyi, yeni sentezlenen kollajenin degradasyonu ve diyetten etkilenmez. Kemik dokulara yüksek spesifitesinin bulunduğu ve hemen hemen tamamının kemik kaynaklı olduğu gösterilmiştir. Non-invaziv olarak idrarda bakılacak olan kemik rezorpsiyon markerı olan deoksipiridinolin düzeyinin otoskleroz hastalarında tanı kriteri ve hastalığın seyri hakkında bilgi vereceği düşünülmektedir.

İdrar yıkım metaboliti ile ilgili veriler incelenirken hasta grubu ve kontrol grubu olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Cerrahi ve odyolojik olarak otoskleroz tanısı almış 12 hasta; hasta grubunu oluşturmaktadır. Hasta grubu kendi içinde radyolojik, odyolojik ve cerrahi değerlendirme ile 7 bilateral, 5

unilateral tutulum olarak gruplandırılmıştır. Odyolojik veriler incelenirken hasta grubu; odyolojik ve cerrahi olarak otoskleroz tanısı alan 12 hastanın, odyolojik ve/veya cerrahi olarak otoskleroz tanısı almış 18 kulağı incelenmiştir. Hastemizde 12 hastanın 11 kulağına unilateral, 1 hastanın ise her iki kulağına stapedotomi cerrahisi uygulanmış ve uygun piston yerleştirilmiştir. Olgular, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi görüntülerinin radyolojik olarak görsel odak pozitif ya da negatif olmasına göre gruplandırılmıştır.

DPD oranında en etkili olan parametrenin otoskleroz tutulumu olduğu saptanmıştır. Bilateral tutulumu olan hastalarda, radyolojik olarak odak izlenmese de DPD değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek olduğu görülmüştür. Normal olan grupta, bilateral tutulumu olan hastaların idrar DPD oran ortalamalarının unilateral tutulumu olan hastalardan yüksek olması bu durumu desteklemektedir. Hasta grubunda, ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı değerlerinin otoskleroz tutulumu ile olan korelasyonu incelendiğinde; İkinci idrar DPD oranı ortalama değeri ile otoskleroz tutulumu arasında orta derecede ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($R=0.61$, $p=0.03$). Katsayıları pozitif olması nedeniyle iki değer arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Bu çalışmada, otoskleroz tanısında idrar DPD oranlarının, BT değerlendirmesine eklenmesi ile hiçbir hasta tanısı atlanmamıştır. İdrar DPD oranı değerlerinin BT değerlendirmesinin duyarlılığı %50'den %100 e arttırdığı görülmüştür.

Çalışmamızda hasta sayısının az olması nedeniyle unilateral olgular, kemik yolu işitme eşikleri ile korelasyon, kohlear otoskleroz olguları değerlendirilememiştir.

İdrar DPD oranı değerlendirmesi, günümüzde tanısı ancak cerrahi ile doğrulanan, takiplerinde metabolik aktivitesini değerlendirmede BT dışında kullanılabilecek bir tetkik olmayan otoskleroz hastalığının tanısında ve takibinde; non invaziv, hızlı, düşük maliyetle yapılabilen bir biyokimyasal belirteçtir.

SUMMARY

Otosclerosis is a disease characterized by progressive hearing loss in one or two ears, diagnosed clinically when hearing loss develops. Potential causes include genetic factors, endocrine factors, immune deficiencies, viral infections and diseases of the connective tissue. It is suggested that in patients without a disease associated with bone resorption or increased bone metabolism (osteoporosis, osteogenesis imperfecta, Paget's disease etc.), supporting the diagnosis of otosclerosis with a non-invasive urine test may contribute to rehabilitation and monitoring of the patient, planning of surgical timing, and may be used as a screening test for other family members.

In otosclerosis, a disease believed to be genetic, characterized by bone resorption in the bone metabolism of the otic capsule, high-resolution computerized tomography is widely used today to visualize changes in the otic capsule due to demineralization. There are cases where patients who were thought to have otosclerosis due to detection of conductive or mixed type hearing loss in audiological examinations did not show any otosclerotic focus in bone density measurement by computerized tomography.

Deoxypyridinoline, a product of bone breakdown, is a marker which is excreted by urine without metabolism and increases with bone resorption and osteoclastic activity. The urinary deoxypyridinoline level, a product of bone breakdown, is not affected by the degradation of newly synthesized collagen and diet. It has been demonstrated that it has high specificity to bone tissues and virtually all are bone based. It is suggested that urinary deoxypyridine level, a bone resorption marker analyzed non-invasively in urine, may be a diagnostic criterion and may inform about the progress of the disease in patients with otosclerosis.

When evaluating data related to the urinal breakdown metabolite, two groups were formed, including a patient group and a control group. 12 patients diagnosed with otosclerosis by surgical and audiological methods constituted the patient group. The patient group was further categorized into bilateral (7)

and unilateral (5) involvement subgroups after radiological, audiological and surgical assessment.

While examining audiological data, 18 ears, diagnosed with otosclerosis by audiological and/or surgical means, belonging to 12 patients assigned as the patient group and diagnosed with otosclerosis by audiological and surgical means were examined. At our hospital, stapedectomy surgery was applied and appropriate pistons placed unilaterally in 11 ears of 12 patients, and in both ears of 1 patient. Patients were grouped according to positive or negative radiological focus revealed by high resolution CT imaging.

It was discovered that the most effective parameter in DPD ratio was otosclerosis involvement. In patients with bilateral involvement, DPD values were seen to be statistically significantly high although no radiological focus was observed. In the normal group, this is supported by the fact that the mean value of urinal DPD ratios of patients with bilateral involvement was higher than that of patients with unilateral involvement. When, in the patient group, the correlation between the first and second urinal DPD ratios and otosclerosis was examined, there was moderate correlation between the mean value of second urine DPD ratios and otosclerosis involvement ($R=0,61$) which was statistically significant ($p=0,03$). There was positive correlation between two values as their coefficients were positive. In our study, all patients diagnosed with otosclerosis by addition urine DPD ratios to CT imaging without any missing patient. It was seen that by adding urine DPD ratios to CT, sensitivity of CT evaluation increases from %50 to %100.

Due to the low number of patients in our study, unilateral cases, correlation with bone conduction threshold, and cochlear otosclerosis cases could not be evaluated.

In otosclerosis, diagnosis needs surgical confirmation and have no another techniques to evaluate the metabolic activity of otosclerotic focus except CT.

However, after an average examination of data, it was concluded that urine DPD ratio evaluation gives us an opportunity for supporting the diagnosis of otosclerosis with a non-invasive, low cost and quick resulted urine test may contribute to rehabilitation and monitoring of the patient. It is suggested that urinary deoxypyridine level can be a diagnostic criterion and can inform about the progress of the disease and response to medical treatment in patients with otosclerosis.

1. GİRİŞ VE AMAC

Otoskleroz, işitme kaybı gelişmesi durumunda klinik olarak tanı konulan ilerleyici tek ya da çift taraflı işitme kaybı ile seyreden bir hastalıktır. Oluşum mekanizmasında genetik faktörler, endokrin faktörler, immun bozukluklar, viral enfeksiyonlar, bağ dokusu hastalıkları potansiyel sebepler arasında yer almaktadır [1, 2]. Kemik yıkımı ya da kemik metabolizmasında artış ile giden hastalığı (osteoporoz, osteogenesis imperfecta, Paget hastalığı vb.) olmayan hastalarda non invaziv olarak yapılabilecek bir idrar tetkiki ile otoskleroz tanısının desteklenmesinin, hastanın rehabilitasyon ve takip sürecinde, cerrahi zamanlamanın planlanmasında ve ailenin diğer bireylerinde tarama testi olarak kullanılabilme imkanı hakkında katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

Otik kapsülün kemik metabolizmasında, kemik rezorpsiyonu ile karakterize olan ve genetik olduğu düşünülen bir hastalık olan otosklerozda, demineralizasyona bağlı otik kapsül değişikliklerinin yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (BT) ile görsel olarak gösterilmesi günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır [2]. Ancak odyolojik incelemelerde iletim tipi ya da mikst tip işitme kaybı saptanarak otoskleroz olduğu düşünülen hastalarda BT’de kemik dansite ölçümü ile otosklerotik odaklar saptanamayabilir. Kemik yıkım ürünlerinden deoksipiridinolin metabolize olmadan idrar ile atılan, kemik rezorpsiyonu ve osteoklastik aktivite ile artış gösteren bir belirteçtir [3]. İdrar deoksipiridinolin düzeyi, yeni sentezlenen kollajenin degradasyonu ve diyetten etkilenmez [4]. Kemik dokulara yüksek spesifitesinin bulunduğu ve hemen hemen tamamının kemik kaynaklı olduğu gösterilmiştir [3]. İdrar deoksipiridinolin düzeyinin otoskleroz hastalarında non invaziv olarak tanıyı destekleyebileceği ve hastalığın seyri hakkında bilgi verebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada otoskleroz tanısı ameliyat sırasında doğrulanan, 18- 50 yaş arası hastalardan alınan idrar örneklerinde kemik yıkım ürünlerinden deoksipiridinolin düzeyi ile; odyolojik tetkikler, BT incelemelerinin görsel olarak otosklerotik odak açısından değerlendirilmesi ve dansitometrik hesaplamalarının yapılması ile elde edilen veriler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Embriyoloji

Dış kulak, orta kulak ve temporal kemik ektoderm, mezoderm ve endoderm tabakalarından oluşur [5]. Orta kulak, birinci ve ikinci brankial arklardan, kemikçikler ise Meckel ve Reichert kıkırdaklarından gelişir. Meckel kıkırdağından malleus başı ve boynu, inkus gövdesi ve kısa kolu, Reichert kıkırdağından malleusun manubriumu, inkusun uzun kolu, stapes kruraları, stapes tabanının lateral yüzü, otik kapsülden ise stapes tabanının medial yüzünün geliştiği kabul edilmektedir [6].

Duyu reseptörleri ise nöroektodermal otik vezikülden köken alır. Otik vezikülün mezenkimal doku ile sarılması sonrasında kartilajinöz otik kapsül gelişir. Bu kapsül endodermal farengotimpanik resesin medialinde yerleşmiştir. Otik kapsülün ossifikasyonu ise 16.haftada 14 – 16 farklı odaktan başlar [5]. Otik kapsül “kemik labirent” olarak da adlandırılır. Otik kapsül 4.haftada otik vezikülü çevreleyen mezenkimal dokunun kartilajinöz değişime uğraması sonucu oluşur. Stapes ve otik kapsül intrauterin 5.ayda yetişkindeki çapına ulaşır ve hayat boyunca fazla değişikliğe uğramadan kalır. Stapes ve otik kapsüldeki periost inaktiftir. Fraktür oluşması durumunda kallus oluşmaz ve fraktür düzelmez. Primitif otik kapsül primitif mezenkimal doku ile çevrilidir. Bu mezenkimal doku önce kartilaja dönüşür. Kartilaj da kemikleşerek otik kapsülü yapar. Kartilaj yolu ile kemikleşme perikondral, endokondral ve intrakondral yollar ile olur [6, 7].

Histolojik olarak otik kapsülün kemik dokusu üç tabakalı bir yapıdır. İç ve dış yüzleri örten perikondriumun periosteuma dönüşmesi ile endosteal ve periosteal kemik tabakaları ortaya çıkar. Orta tabaka yani endokondral tabakanın ise benzersiz bir yapısı vardır. Globuli interossei adı verilen kalsifiye kartilajinöz hücrelerden oluşur [7, 8].

Membranöz labirente bakan en iç tabaka olan endosteal tabaka, erişkin yaşamı boyunca metabolik olarak nispeten inaktiftir. Ancak enfeksiyon ya da travma nedeniyle proliferasyon olup lümeni oblitere edebilir [9]. Orta kulak tarafındaki

tabaka ise periosteal tabakadır. Periosteal tabaka uzun kemiklerin çepeçevre lameller yapısına sahiptir. Periosteal tabaka oldukça aktiftir, erken erişkin aa kadar lameller kemik eklenmesi ile giderek kalınlaşır ve pnömatize olur. Dıştaki bu periosteal tabakada, diğerkemiklerde olduğu gibi yaşam boyunca sürekli olarak remodelizasyon görülür ve enfeksiyon ya da travma sonrası osteojenik kemik iyileşmesi ortaya çıkar. Endosteal ve periosteal tabakalar arasında yer alan endokondral tabaka, intrakondral ve endokondral kemik dokularından meydana gelir. İtrakondral kemik dokusu kalsifiye olmuş hyalin kıkırdak odacıklarından oluştuğu için “globuli interossei” olarak da adlandırılır. İtrakondral tabakadaki lakünler içinde bulunan kondrositlerde hipertrofi, kıkırdak matriksinde kalsifikasyon ve kapiller invazyon sonrasında, kalsifiye kıkırdak dokusunun çoğu ortadan kalkarak geriye sadece dağınık intrakondral odacıklar kalır. Daha sonra bu odacıkların içine giren osteositler tarafından intrakondral tabaka üzerine endokondral kemik depolanır. Artan kemik dokusu nedeniyle vasküler boşluk alanları çok azalır, sonuçta vücuttaki en yoğun kemik olan petröz kemiğin damardan yoksun endokondral kemik tabakası ortaya çıkar. Endosteal tabaka gibi endokondral tabaka da, ortaya çıktığı fetal dönem sonrasında çok az bir metabolik aktivite süre gelir; benzer şekilde sadece travma ve ya enfeksiyona yanıt olarak minimal düzeyde ve fibröz kemik iyileşmesi şeklinde bir reperatif yanıt ortaya çıkar [9-11].

Kıkırdaklaşma 8.haftada otik kapsülü sarar, 16.haftada tamamen gelişmiş olan kıkırdak model üzerinde 14-16 farklı odaktan endokondral kemikleşme başlar ve 5.ayda tamamlanır. İlk kemikleşme odağı 16.haftada kokleanın bazal kıvrımı üzerinde, son kemikleşme odağı ise 21.haftada posterior yarım daire kanalında ortaya çıkar [12]. Odaklardan başlayan kemikleşme genişleyerek ve komşu odaklarla da birleşerek otik kapsülü oluşturur. Bazı noktalar ise endokondral kıkırdak olarak kalır ve kemikleşmez. Bu bölgeler fissula ante fenestram ile lateral ve posterior yarım daire kanallarının bir bölümüdür [9, 10]. Oval pencerenin n kısmında yer alan fissula ante fenestram, neredeyse avasküler, sert bir yapı olup %40 olguda yaşamın 2.yılında kemikleşirken, %60 olguda yaşam boyu kıkırdak olarak kalır[6].

2.2 Otosklerotik Odağın Histopatogenezi

Otosklerozun histopatolojik özelliği, stapes tabanıyla birlikte yuvarlak ve oval pencereye komşu perilabirentin ve perikoklear alanlarda yüksek selülarite ve vaskülarizasyonla karakterize bir osteolitik kemik lezyonunu içermesidir [13, 14].

Koklea yaklaşık olarak 32 mm uzunluğundadır ve 2,5 tur yapan kıvrımlı bir yapı gösterir. İki tam kıvrım apikal ve orta tur, geri kalanı ise bazal tur veya promontorium olarak adlandırılır. Yüksek tonların maksimal vibrasyon amplitüdü bazal tura yakındır, bu değer orta tonlar için orta turda ve düşük tonlar için apikal turdadır [15].

Histopatolojik incelemeler sonucunda otosklerotik tutulumun en sıklıkla koklear duktusun 16.-20.mm lik bölümü arasında olduğu belirlenmiştir. Bu bölge bazal turun üst yarımına karşılık gelir. İkinci sıklıkta tutulan alan ise 27. - 30. mm ler arası olup orta turun üst yarısına ve üçüncü sıklıkta tutulan alan olan duktusun ilk 6 mm lik bölümü ise apikal tura karşılık gelmektedir [15].

Otosklerotik odağın yerleşimi, etkilenen temporal kemiklerin %80-90'ında odak oval pencerenin hemen önünde yer alır ve inferiora doğru yayılma eğilimi gösterir. Kemiklerin %31-33'ünde yuvarlak pencere, %12'sinde stapes tabanı, %25-35 koklea, %15'inde semisirkuler kanallar etkilenmiştir. Olguların %5 – 12'sinde ise primer odak otik kapsülün diğer bölgelerinden bağımsız olarak sadece stapes tabanında oluşabilir [16].

Otik kapsüldeki kemik metabolizması, iskelet sisteminin diğer kemiklerinde gözlenen büyüme, modelasyon ve remodelasyon safhalarında birçok farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalarda sağlıklı erişkin insan temporal kemikleri incelenmiş ve perilabirentin kemikte turnover oranı yılda %0.13 iken iskelet sisteminde yılda %10 oranında saptanmıştır. Ayrıca iskelet sistemi remodelasyonu sentrifugal, yani içten periferiye doğru iken; otosklerotik odakta ise sentripedal yani labirente doğru gerçekleşir [17].

Otosklerotik odağın erken spongiotik faz ya da selüler faz, sonrasında fibrotik faz ve en son sklerotik faz olmak üzere üç fazı vardır [8]. Erken faz

(selüler faz) otik kapsülün endokondral kemiğinin osteoklastlar tarafından rezorbe edildiği fazdır [18]. İlk önce odaktaki perivasküler alan genişler. Aktif otosklerotik odak içerisinde çok sayıda osteoklastlar, çok çekirdekli dev hücreler, fibroblastlar ile proliferen endotelial hücreler vardır. Böylece erken fazda damardan zengin, normalden daha az yoğunlukta ve gevşek bir kemik doku, normal dokunun yerine geçer. Makrofaj birikimi de otosklerozun erken erken bulgusudur [8].

Fibrotik fazda perivasküler bağ dokusunda bulunan retiküler hücreler ve fibroblastlar, immatür kemikte ve kemik iliğinde düzensiz kollajen lifi paterni göstererek osteoblastlara dönüşür. Böylece yeni kemik çok sayıda kollajen içerir. Bu lifler hemotoksilen-eozin ile mavi renkte boyandığından Manasse'ın "mavi mantosu" olarak isimlendirilirler. Spongioz patern, yoğun perivasküler bağ dokusunu çevreleyen yeni kemik tarafından oluşturulur. Bu dönemde kemiğin fibrotik doku ile yer değiştirmesi gerçekleşir ve immatür bir kemik doku gelişir [8].

Sklerotik fazda (geç dönem) osteoblastlar azalır, yeni kemik dokusu rezorbe olur ve çok sayıda kollajen ve az sayıda bağ dokusu içeren bir doku ile yer değiştirir. Bu kemik doku hemotoksilen-eozin ile kırmızı renkte boyanır[8]. Displastik kemiğin mineralizasyonu, kompakt kemik ile karakterize immatür bir süngerimsi patern ile sonuçlanır. Aktif odaklardaki kemik spongioz görünümde, olgunlaşmamış vasküler bir haldedir. Matür, inaktif sklerotik odaklar ise sert, damardan fakir ve lameller kemik dokusu halindedirler [18].

2.3 Otoskleroz Tanımı ve Epidemiyoloji

Otoskleroz ilerleyici seyirli, unilateral ya da bilateral olabilen, stapes taban fiksasyonu sonrasında iletim tipi ve/veya endosteumu da içeren koklear kemik rezorpsiyonu sonrasında sensörinöral ya da mikst tip işitme kaybının görüldüğü kemik metabolizmasında bozukluk olması nedeniyle oluşan bir hastalıktır [16].

Otoskleroz otozomal dominant geçişli bir hastalık olmakla birlikte, %40'ında penetrans göstermektedir [19]. Hastalığın herediter özelliği olsa da,

klirik olguların %40-50'si sporadik olgulardır ve ailesel öykü söz konusu değildir [11].

Otosklerozun sıklığını ortaya koymak için birçok otopsi çalışması yapılmıştır [20]. Otoskleroz histolojik olarak fetüste, küçük çocuklarda ve erişkinlerde olmak üzere her yaştan insanda saptanmıştır. Bununla birlikte yaş otoskleroz insidansını etkileyen bir faktördür; histolojik olarak 5 yaşından önce görülmesi nadirdir, çoğunlukla 30-49 yaşları arasında görülür [8].

Hastalığın insidansında ırk önemli bir faktördür. Temporal kemik histopatolojik incelemelerinde otosklerozun görülme oranı beyaz ırkta % 10 iken; sarı ırkta %5, siyah ırkta %1, kızılderililerde ise çok nadir olarak bildirilmiştir [20].

Otoskleroz kadınlarda daha fazla görülür; kadın/erkek oranı 1,6/1 ila 2,1/1 arasında değişmektedir [20]. Otopsi çalışmalarında erkeklerde %7.3, kadınlarda %10.3 oranında gösterilmiştir. Kadınlarda daha sık görülmesinin nedeni olarak hormonal aktivite ve kadınların kızamık virüsüne daha duyarlı olması suçlanmaktadır [8].

Histolojik otoskleroz, otosklerotik odağın stapedial fiksasyon veya koklear hasar yaratmadığı subklinik veya asemptomatik formdur. İşitme kaybı yoktur. Tanı temporal kemiğin histopatolojik incelemesi ile konur. Beyaz ırktan erişkin insanların %5-10'unda asemptomatik olarak bulunmaktadır.

Klinik otoskleroz ise histolojik otoskleroz vakalarının % 10'unda işitme kaybı gelişmesi ile ortaya çıkar. Toplumdan topluma değişmekle birlikte klinik otoskleroz sıklığının %0,3 ile %1 arasında olduğu tahmin edilmektedir [20]. Stapedial ve koklear otoskleroz olarak iki gruba ayrılır. Stapedial otoskleroz, otosklerotik odağın stapes tabanı, anüler ligament veya oval pencere nişini etkilemesidir; stapes oval pencerede fiksedir. İletim tipi veya mikst tip işitme kaybı yapar. Koklear otoskleroz, stapes fiksasyonu olmaksızın labirent kapsülün ve koklear endosteumun tutulması durumudur. Sensörinöral işitme kaybı görülür. Juvenil otoskleroz, otosklerozun gelişme çağındaki çocuklarda görülen formuna verilen isimdir [21]. Klinik otosklerozun erken yaşta, iskelet gelişiminin

aktif olduğu dönemde başlaması; hızlı ilerleme göstererek stapes tabanını ileri derecede ve yaygın olarak tutması ve oval pencere nişini oblitere etmesi bakımından önemlidir [8]. Sadece insanlarda görülen bir hastalık olduğundan otosklerozun hayvan modeli yoktur. Otoskleroz otik kapsüle organotropizm gösterir; bu nedenle temporal kemikte sınırlı bir hastalıktır, başka bir vücut bölümünde görülmez [16].

2.4 Etiopatogenez

Otosklerozun patogenezi, histopatolojisi ve histokimyası hakkında yapılan çalışmalara rağmen hastalığın sebebi tam olarak ortaya konulamamıştır. Etiopatogenezi açıklamada kalıtsal, hormonal, viral, immünolojik, vasküler, gelişimsel faktörler ve travma suçlanmıştır.

2.4.1 Otosklerozda Genetik

Otosklerozun genetik yönünü destekleyen en güçlü kanıt, tek yumurta ikizi olan otosklerozlu hastaların her ikisinde de klinik otosklerozun ortaya çıkmasıdır. Otosklerozda HLA-11, HLA-A9, HLA-B13, HLA-Aw33 gibi antijenlerin yüksekliği öteden beri genetik bir kontrolün varlığına işaret etmektedir [20]. Toynbee 1861 yılında, otosklerozlu hastalarda ilk defa işitme kaybının ailesel geçişini tanımlamıştır. Fowler tarafından 1966'da yürütölen bir ikiz çalışmasında 40 monozigot ikizin tümünde klinik otoskleroz saptanmıştır. Bu çalışma otosklerozun genetik temelini desteklemiştir [11, 22]. Albrecht 1922 yılında, ilk defa, otosklerozun belirli ailelerde otozomal dominant olarak kalıtıldığı sonucuna varmıştır. Larsson ise 1960'da bu hipotezi desteklemiş ve en sık otozomal dominant olarak ailesel geçiş olduğunu bulmuştur. Penetrans inkomplettir ve %25-40 arasındadır [11, 23]. Otosklerozlu ailelerin detaylı genetik incelemelerinde; Morrison ve Bundy, otosklerozun penetransının %40 olan otozomal dominant bir hastalık olduğu sonucuna varmışlardır [11, 24]. Baurer ve Stein, 94 ailelik çalışmalarında otozomal resesif kalıtımı öne sürmüşlerdir. Hastalığın genetik geçişinde X'e bağılı bir gen ile otozomal resesif bir genin karşılıklı etkileşiminin etkili olduğunu öne süren çalışmalar da mevcuttur. Bir diğör görüş ise hastalığın geçişinin çok genli olması ve hastalığın

değişik ailelerde farklı genetik geçiş özelliğine sahip olmasıdır [11]. Otosklerozda güçlü ailesel geçiş temeli olmasına rağmen, tüm vakaların %40-50 kadarı sporadik olgulardır. Morrison ve Bundley sporadik olguları yeni mutasyonlar, otozomal resesif veya diğer çok genli geçiş paternleri, inkomplet penetrans ve Paget hastalığı, konjenital stapes yokluğu, osteogenezis imperfekta gibi ayırıcı tanıda zorlanılan olgular ile açıklamışlardır [11, 24].

Genetik çalışmalar otosklerozdan sorumlu 8 defektif gen (OTSC1-OTSC8) bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu genler sırasıyla 15q, 7q, 6q, 16q, 3q, 6q ve 9p kromozomlarında lokalizedir. Bu gen lokusları haritalandırılmış olsa da, hastalığın gelişiminde bu genlerin rolü hakkında çok az bilgi vardır [16].

Mc Kenna ve ark.ları osteogenezis imperfekta hastalığına neden olan ve tip 1 kollajen üretiminden sorumlu olan COL1A1 geni ile otoskleroz hastalığı arasında bir bağlantı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmalarında klinik otosklerozlu hastaların kültüre edilmiş dermal fibroblastlarında, anormal COL1A1 gen ekspresyonu olup olmadığını araştırmışlar ve bu hastaların küçük bir grubunda COL1A1 mRNA gen ekspresyonunda azalma olduğunu saptanmışlardır [25].

2.4.2 Viral Enfeksiyonlar

Paget hastalığı ile otoskleroz arasındaki benzerlik ve Paget hastalığında paramiksoviral (respiratuar sinsityal virüs-RSV) etiyolojinin kesin kanıtlarının gösterilmiş olması, otosklerozda viral etiyolojinin araştırılması gereğini ortaya koymuştur [8]. Aktif otosklerozda stapes tabanından alınan örneklerin transmisyon elektron mikroskopik incelemesi ile osteoblast ve preosteoblastlarda kızamık virüsü (MeV) nükleokapsidi için tipik olan morfolojik değişiklikler ortaya konulmuştur. İmmunoflorasan ve immunoperoksidaz çalışmaları da aktif otosklerotik lezyonda kızamık nükleokapsid antijeni varlığını ortaya koymuştur [8]. Kızamık virüsünün hücresel reseptörü bir transmembran glikoproteini olan ve tüm çekirdekli insan hücrelerinde bulunan CD46 ve CD 150 molekülleridir. CD46, otik kapsüldeki hücrelerde yüksek oranlarda bulunur. Otoskleroz cerrahisi sırasında stapes tabanından alınan örnekler üzerinde

reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile kızamık virüs RNA'sı varlığı da saptanmıştır. Otoskleroz hastalarının perilenflerinden MeV IgG antikor izolasyonu yapıldığı da bildirilmiştir [26, 27].

Bu hipotezlerin tersine, Grayeli ve ark.ları otosklerotik kemik hücre kültürlerinde kızamık virüsünü üretmediklerini bildirmişlerdir[28]. Garenne ise erişkin kadınlarda kızamık virüs enfeksiyonuna karşı immün direncin anlamlı derecede düşük olduğunu ortaya koymuştur [8, 29]. Yüksek östrojen oranları virüsün eliminasyonunu engellendiği ve bu durumun persistan enfeksiyon gelişimine yol açtığını öne sürmüşlerdir [8]. Niedermeyer ve ark.ları kızamık aşılması sonrası stapes cerrahisi sayısının azaldığını ve opere olan hastaların yaş ortalamasının arttığını iddia etmişlerdir [30]. Bu bulgular otoskleroz patogeneğinde kızamık virüsünün çok önemli bir rol oynadığı hipotezini desteklemektedir [8].

2.4.3 Otoimmünite ve İnflamasyon

Lokalize kemik remodasyonu; osteoklast, osteoblast, büyüme hormonu, sitokinler, eikosanoidler, enzimler, serbest radikaller, promoterler ve inhibitörlerin içinde bulunduğu çeşitli kaskatlar sonucu oluşur. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- alfa) ve osteoprotegerin (OPG) – RANK - RANKL sistemi otosklerozun patofizyolojisinde rol alan önemli bir mekanizmadır [1]. 1997'de iki araştırma grubu tarafından kemik yıkımını engelleyen ve osteoprotegerin (OPG) olarak isimlendirilen yeni bir protein bulunmuştur. Daha sonra bu konudaki çalışmalar hızlanarak fizyolojik ve patolojik kemik rezorpsiyonunu kontrol eden iki farklı protein daha bulunmuştur. Bunlardan reseptör aktivatör nükleer kappa B (RANK), osteoklastlarda bulunan RANK ligand (RANKL) ile uyarılarak kemik yıkımına neden olan reseptördür. OPG osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe eder; hipokalsemik ve antirezorptif etkilidir. Kemik dokudaki biyolojik etkileri RANK/RANKL'ın etkisi ile terstir. OPG, RANKL'a bağlanarak bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görür ve RANK'a bağlanmasını engeller. Sonuç olarak osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu inhibe olur ve RANKL kemik rezorpsiyonu oluşturmaz [31, 32].

İç kulaktaki OPG'nin, spiral ligamentte normal kemik dokusunun 1600 katı, perilenf ve endolenfte ise normalin 800 katı oranında aktive olduğu gösterilmiştir. Gebelik döneminde otosklerozda ilerleme görülmesi nedeninin; gebelik sırasında ekstra kalsiyum mobilizasyonunun oluşmasının yanısıra laktasyon ve hiperprolaktinemi olması sonucu OPG'nin inaktive olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Osteositlerin viabilitesi semisirküler kanal civarında otik kapsül merkezine göre daha fazladır. Bu da OPG'nin spiral ligament ve koklear boşluklarda fazla miktarda bulunması ile açıklanmıştır [31]. TNF alfa proinflatuar bir sitokindir, osteolitik süreçte ve osteositlerin osteoblast ya da osteoklastlara diferansiyasyonunda rol alır. Otosklerotik kemikte yoğun osteoklast aktivasyonuna ve kemik rezorpsiyonuna yol açan artmış TNF alfa ekspresyonu bulunduğu gösterilmiştir. Karosi ve ark.ları 2011 yılında yayınladıkları çalışmalarında aktif otosklerozlu hastaların stapes tabanlarından aldıkları doku örneklerinde PCR, doku kültürü ve alkalen fosfataz aktivite değerlendirmesi yöntemleri ile yaptıkları incelemelerinde, OPG ekspresyonunun aktif otosklerozlu vakalarında inaktif vakalara göre önemli oranda düşük olduğunu saptamışlardır. Aktif otosklerozda OPG ekspresyonundaki azalmanın, kızamık virüsünün indüklediği inflamatuvar reaksiyona ve proinflatuar sitokin (özellikle TNF alfa) artışına bağlı olduğu öne sürülmüştür. Bunun sonucunda RANK ve RANK-L sekresyonunda artış ve sonuç olarak osteoklast apoptozunda azalma ve osteoklast aktivasyonu ortaya çıkmaktadır. Karosi ve ark.ları bu nedenle otosklerozun erken dönem tedavisinde rekombinant OPG'nin önemli rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir [33, 34].

Otik kapsüle karşı gelişen otoimmün reaksiyonun, otosklerozdaki kronik inflamasyonun bir nedeni ve olası bir etiyolojik faktör olabileceği öne sürülmüştür. İnsan otik kapsülünde embriyonik kıkırdak artığı olarak bulunan tip 2 kollajene karşı oluşan otoimmün reaksiyon, etiyolojik faktörlerden biri olarak ortaya atılmış [35]; yapılan çalışmalarda otosklerozlu hastaların serumlarında tip 2 ve tip 9 kollajene karşı otoantikörler saptanmıştır [16]. Yoo ve ark.ları tip 2 kollajene karşı immünize ettikleri ratların otik kapsüllerinde otosklerozla benzer litik kemik lezyonları tespit etmişlerdir. Sağlıklı gruplarla otosklerozlu hastaları karşılaştıran ve anti kollajen üretimi açısından aralarında önemli farklılık

bulamayan çalışmalar da mevcuttur [8, 36]. Niedermeyer otosklerotik dokuda inflamatuvar sürece işaret edecek şekilde fazlaca bulunan kollajen 1'in oldukça homojen bir dağılımı olduğunu göstermiş ve artmış tip 1 kollajen dışında bir patoloji saptamamıştır [37]. Sorenson ve Rodriguez'in yaptığı çalışmalarda tip 2 kollajen anormalliği saptanmamış ve kollajen 4 ve 5 'in artışı ise inflamasyonun sonucu olarak yorumlanmıştır [8, 20]. Tüm bunlar otosklerozun patogenezinde kollajene karşı otoimmünitenin rol oynayabileceğini göstermektedir, ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [8, 16].

2.4.4 Hormonal ve Metabolik Faktörler

Hastalığın gelişiminde cinsiyet hormonlarının etkili olduğu öne sürülmüştür. Otosklerozlu kadın hastaların incelendiği bir çalışmada bilateral otosklerozlu hastaların sübjektif işitme kaybının bir gebelik sonrasında %33, altı gebelik sonrasında ise % 63 oranında arttığı görülmüştür [38]. Otosklerozun gelişimi ve ilerlemesinde, östrojen ve progesteron artışı ile, östrojen-progesteron-prolaktin sisteminin bozukluklarının da katkısı olabilir [38]. Östrojen osteoklastların RANKL'a cevabını azaltır ve osteoklast apoptozunu indükler. Östrojen ve progesteron prolaktin salınımı güçlü bir şekilde uyarırlar. Son dönemde yapılan çalışmalar prolaktinin RANKL üretimini artırdığını, OPG üretimini azalttığını göstermiştir [38]. Bu bilgiler oral kontraseptif kullanımı ve hormon replasman tedavisi sonucunda vestibüler bozukluk ve otoskleroz sıklığı artışını da açıklar. Laktasyon ve hamilelik ile ilgili hiperprolaktinemi, çoklu gebelik riskine benzer şekilde otoskleroz görülme sıklığını da artırır [38].

2.4.5 Enzimatik Etkiler

Otoskleroz etiyolojisinde enzimlerin başlatıcı etkileri net olarak gösterilememiştir. Bu hipotezi savunanlar hastalık sürecini tetikleyici olan globuli interosseilerin, endokondral otik kapsülün bir otoimmün reaksiyonu olduğunu iddia etmektedirler. Enzimatik hipotezi savunanlar tripsin ve antitripsin arasındaki dengenin bozulmasının otosklerozu tetiklediğini öne sürmüşlerdir [39]. Primer odak içerisindeki histiositler ve osteositler hidrolitik enzimler ve proteazlar salgılayarak, kokleanın değişik bölgelerinde hücresel yıkıma neden

olurlar. Eğer bu enzimatik yıkım süreci oval pencere nişine ulaşırsa yeni kemik oluşumu başlar, bu da stapes fiksasyonuna ve iletim tipi işitme kaybına neden olur. Proteolitik enzimler iç kulakta hasar oluşturursa sensörinöral işitme kaybı meydana gelir.

Causse ve ark. sodyum floridin anti enzimatik bir etkisi olduğunu, proteolitik enzimleri inhibe ederek aktif otosklerotik odakları daha yoğun inaktif lezyonlara dönüştürdüğü, bu nedenle sensorinöral işitme kaybınının stabilize olduğunu ve böylece tinnitusun da azaldığını savunmaktadırlar [39, 40]. Sodyum floridin yanı sıra, sitokin antagonistlerine benzer diğer ajanlar ve bifosfonatların da otosklerotik odakların ilerlemesi üzerine inhibitör etkileri vardır ancak yaygın kullanım alanı bulamamışlardır [39].

2.5 Otosklerozda Odyolojik Değerlendirme

Weber testi otoskleroz hastalarında iletim tipi işitme kaybı olması nedeniyle işitme kaybı tarafına, eğer işitme kaybı bilateral ise ve bir tarafta daha fazla ise daha fazla olan işitme tarafına lateralizedir. Rinne testinin 256, 512 ve 1024 Hz diapozonda negatif olması beklenir; 512 Hz deki negatiflik tahminen en az 20 dB, 1024 Hz deki negatiflik en az 25 dB işitme kaybını işaret eder. Bir sonuca varmak için genelde 512 Hz diapozon yeterlidir. Standart odyometrik testler en önemli tanı yöntemleridir. Temel yöntemler saf ses ve konuşma odyometrisidir. Hava yolu eşikleri, işitme kaybının derecesini belirler ve operasyon kararı alırken önemlidir [41].

Odyogramda en sıklıkla alçak frekanslarda daha fazla olan iletim tipi işitme kaybı izlenir. İletim tipi işitme kaybı giderek orta ve yüksek frekanslarında tutar. İşitme kaybına karşılık konuşmayı ayırt etme skorlarının çok iyi olması en önemli özelliklerindendir. Stapes fiksasyonu nedeniyle perilenf hareketsiz kalır, iç kulak sıvılarının gösterdiği bu katılık 2000 Hz'de kemik yolunda 15 dB'e varan kayıp tarzında görülür; 2000 Hz'deki bu düşme Carhart çentiği olarak bilinir. Ancak bu koklear rezervin gerçek değeri olmayıp mekanik bir artefaktır ve operasyon sonrasında kemik yolu eşiğinin bir miktar düzelmesi beklenir Carhart çentiğinin otoskleroz için tipik olmadığı, efüzyonlu ve yüksek katılığı olan

kulaklarda da izlenebileceği unutulmamalıdır. Tabandaki fiksasyon ilerledikçe odyometrik eşik de değişir, hava yolundaki kayıp artar ve eğri düzleşir. Otoskleroz odak kütle etkisi yapmaya başladığında yüksek frekanslar da etkilenir. Odyometride iletim tipi işitme kaybı göstererek klinik olarak otosklerozla karışıklığa yol açan hastalıklar akıldan çıkarılmamalıdır. Üçüncü pencere etkisi gösteren bu hastalıklar geniş vestibuler aquadukt, superior semisirkuler kanal dehissansı, koklea ve karotid kanal arası dehissanslar, Paget hastalığı, kavitasyon gösteren osteogenesisi imperfekta ve sifiliz olarak sıralanabilir [42].

Otosklerozun odyolojik tanısında timpanogram ve akustik refleks ölçümleri de çok önemlidir. Patolojinin bulunduğu kulakta timpanogram tepesinin normal orta kulak basıncıyla uyumlu olması beklenir ancak tepe amplitüdünün biraz düştüğü gözlenir (Tip As) [43]. Eğrinin tepe noktasının – 100 ile + 50 daPa basınç aralığında olmasına rağmen, amplitüd değeri 0,3 cc altındadır [42]. Yüksek ses uyarısı, vestibule ses enerjisinin geçişini engellemek için stapes kasında bir kontraksiyona yol açar. Stapes refleksi denen bu durum aynı zamanda mobil bir stapes varlığının göstergesidir. Otosklerozda stapes refleksi tüm frekanslarda alınamaz. Stapes refleksinin hızla kaybolması otoskleroz için tipiktir. Başlangıçta amplitüd azalması ve eşik artışı varken bir süre sonra refleks alınmaz olur. Bu sebeple refleks yokluğu otoskleroz için oldukça tipik bir bulgu olarak sayılır. Akustik refleks testinde, stapesin henüz tam olarak fikse olmadığı dönemde açılıp kapanma tarzında kısmi bir refleks yanıtı elde edilir. Erken dönemde izlenen bu bifazik refleks dalgası “on-off fenomeni” olarak tanımlanmaktadır. Otosklerozda akustik refleks testinde kontralateral refleksin alınmasına rağmen, ipsilateral refleksin ters yönde alınması bulgusu da elde edilebilir. Bunun nedeni, ipsilateral kulağa verilen eşik üzeri uyarıya yanıt olarak kasılan orta kulak kaslarından m. stapedius’un, fikse durumda olan stapesi hareket ettirememesi; ancak kasılan tensor timpani kasının zarı ters ekseninde hareket ettirerek bir refleks kaydı elde edilmesini sağlamasıdır [43].

2.6 Radyodiagnostik Tetkikler

Otoskleroz tanısında son yıllarda görüntüleme yöntemlerine daha çok başvurulmaktadır. Temporal kemik yüksek rezolüsyonlu BT (YRBT) tetkikinde, kokleada demineralizasyon alanları saptanabilir. YRBT labirenti pencereleri, otik kapsül, fasial sinir kanalı, juguler bulbus ve diğer iç kulak yapılarının yanı sıra; otosklerotik odağın ocal pencere ve stapes tabanındaki yayılımını ve kapsüller tutulumunun varlığını oldukça iyi olarak görüntüler [8, 44]. Ayrıca iletim tipi işitme kayıplarının ayırıcı tanısında da BT yararlıdır [42]. BT'nin klinik otoskleroz tanısındaki duyarlılığı %90'nın üzerindedir; oysa iletim tipi işitme kaybına neden olan ve timpanik membranın normal olduğu diğer minör malformasyonlarda bu duyarlılık % 60' a kadar düşmektedir. Çekilen BT lerde otosklerotik odakların ancak 2/3'ü saptanabildiği bildirilmiştir [45]. Aksiyel kesitlerde koklea kıvrımları ve yuvarlak pencere iyi değerlendirilirken, oval pencere için koronal oblik kesitler kullanılır. Aksiyel kesitlerde en iyi fissula ante fenestram, semisirkuler kanallar, koklear kapsül kıvrımları ve internal akustik meatus değişiklikleri görüntülenir [15]. Koronal kesitte en iyi şekilde oval pencere, promontorium ve fasial kanalın timpanik segmentini görüntülemeye faydalıdır. Oval pencerenin anteroposterior uzunluğu 2.99 mm olup, 1.41 mm olan superoinferior uzunluğundan daha büyüktür ve 1 mm lik kesit kalınlığından daha büyük kesit aralıklarında görüntülenmesi güçtür [15].

İyi bir değerlendirilme için otosklerotik odağın 1 mm den daha büyük olması ve tomografinin yüksek rezolüsyona ve ince kesit aralığına sahip olması gerekir. İnaktif formdaki otosklerotik odaklar çevre kemik dokusu ile aynı dansitede olabilmektedir. Klinik olarak otoskleroz tanısı almış hastalarda tomografik tanı oranı tomografi rezolüsyon kalitesine göre %75-95 arasında değişmektedir [42].

Otoskleroz koklear kapsülü etkilediğinde kapsülün yoğun yapısı içinde aktif dönemde yoğunluğu azalmış (hipodens), geç dönemde artmış (hiperdens) odaklar halinde görülür. Aktif dönemdeki otosklerozda dekalsifikasyon nedeniyle oval pencere genişlemiş, geç dönemde ise daralmış, hatta kapanmış gibi görünüm verebilir. Bazen aktif ve inaktif odaklar kemikte mozaik tarzı dekalsifiye

olan alanlar olarak izlenir. Bu odaklar bazen yüzük tarzında olduğunda koklear lezyon “çift halka” ya da “halo bulgusu” olarak adlandırılır [42].

YRBT ile ortaya konulamayan otosklerotik odaklar dansitometrik çalışmalar ile gösterilebilir. Kemik dokunun yoğunluğunun ölçümü hastalığın gidişi ve medikal tedavinin başarısının değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Otik kapsüldeki yoğunluk kaybı 200 HU'den fazla olduğunda otospongiotik odaklar görüntülenebilir. Sklerotik odaklar genellikle normal kemik doku ile izointens yapıdadır, ancak yeni otosklerotik kemik otik kapsülde kalınlaşma ve düzensizliğe yol açtıklarında saptanabilirler [15, 46]. Otosklerozlu hastalarda oval pencere çevresinin dansitesi kontrol grubuna göre çok daha düşük olarak bulunmuştur. Dansitometri ile yoğunluk kaybı tespit edilen otosklerozlu hastalarda takip yararlı olabilmekte iken, bu yöntemle yeni otoskleroz tanısı konulması ya da odyometrik uyumluluk araştırması hakkındaki görüşler tartışmalıdır [15, 46]. Güneri ve ark.nın çalışmasında 22 stapedial otoskleroz, 8 saf koklear otoskleroz ve 14 normal vakanın HRBT ile incelemesi yapılmış; koklear demineralizasyonunu göstermek amacıyla 3 tür dansitometrik inceleme uygulanmıştır. Vakaların %58'inde demineralizasyon odakları izlenmiş; hipodens alanlar izlenen vakalardaki sensörinoral işitme kaybı, hiperdens alanlar izlenenlere daha fazla bulunmuştur. Ayrıca otosklerotik odaklar ile sensörinoral işitme kaybı arasında frekans açısından da bir korelasyon olduğu bildirilmiş; sklerotik alanların spongiositik fazın iyileşme döneminde değil, hastalığın erken evresinde de görülebileceği sonucuna varılmıştır [47].

Otosklerozda BT bulguları hastalığın evresi ile ilgilidir, temel olarak iki tipte görülür [8]. Spongiositik değişiklikler otosklerozun aktif ve vasküler odaklarına karşılık gelir. Bu odaklar daha çok Schwartz bulgusunun görüldüğü genç hastalarda ya da sensörinöral işitme kaybının hızlı progresyon gösterdiği hastalarda gözlenmektedir. Kemiğin etkilenen kısımlarında dansite azalmıştır. Dansitedeki bu azalma, kapsül sınırını gösteren düzgün ve homojen beyaz çizgideki küçük bir dehissanstan, radyolüsen geniş yama şeklinde görülen alanlara kadar geniş bir spektrumda gözlenebilir. Sklerotik değişiklikler hastalığın inaktif, yani sklerotik fazında sklerotik ve demineralize alanlar karışık bir biçimde bulunabilir. Sklerotik fazda lezyon remineralizasyona uğrayarak

normal otik kapsülden ayrılamaz. Pozitif bulgu olarak koklea lümeninin iç ve dış sınırlarında düzensizlik izlenebilir [8].

Manyetik rezonans görüntüleme de, labirent yapıların değerlendirilmesi faydalı olabilir, ancak otik kapsülün değerlendirilmesinde yararı sınırlıdır. İntravenöz gadolinyum sonrasında elde edilen görüntülemelerde aktif otosklerotik odak lezyon belirlenebilir. Kontrast maddenin otospongiotik odaktaki zengin vasküler yapılarda toplanarak aktif otospongiotik değişiklikleri yansıtmayı izlenebilir [8]. T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde izlenmeyen otosklerotik odaklar 3D FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) çalışmasında görüntülenebilmektedir [42].

Otoskleroza ait BT sınıflamalarından biri Rotteveel sınıflamasıdır[42].

Tablo 1. Rotteveel BT sınıflaması

Grade 1	Fenestral tutulum
Grade 2	Retrofenestral tutulum
Grade 2a	Çift halka veya halo belirtisi
Grade 2b	Daralmış bazal kıvrım
Grade 2c	Çift halka görünümü ve bazal kıvrımda daralma
Grade 3	Ciddi retrofenestral tutulum (ayırt edilemeyen otik kapsül)

Otosklerotik odak saptanması amacıyla tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisinin (single photon emission computed tomography, SPECT) kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. SPECT; intravenöz olarak tekniyum-medronat (dipfosfonat) verildikten sonra, çift başlıklı gama kamera ile düşük enerjili, yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilen dinamik sintigrafik bir yöntemdir. Bu yöntem petröz kemikteki kemik metabolizmasının radyoaktivite

değerleri ile ölçülmesini sağlar. SPECT ve YRBT ile ilgili çalışmalar da mevcuttur [48]. Cerrahi olarak doğrulanmış 73 hastada SPECT ve bu hastaların da 45'inde ayrıca YRBT çekilmiştir. Bu çalışmada, SPECT sensitivitesi yaklaşık % 95,2, spesifitesi %96,7 olarak hesaplanmıştır [48]. Kemik radyoaktivitesi ve yaş arasında ters bir korelasyon bulunmuştur; genç hastalarda hastalık aktivitesi daha yüksektir. Genç hastalarda kemik radyoaktivitesi ve sensörinöral işitme kaybı arasında direkt bir ilişki saptanmıştır. Çalışmada, YRBT'nin sensitivitesi ise ancak %58 olarak saptanmıştır. Ayrıca kemikteki demineralizasyonun ortaya konulmasında SPECT ve YRBT arasında anlamlı bir korelasyon vardır. YRBT ile yapılan dansitometrik değerlendirmelerde, hem otosklerotik odağın büyük bir doğrulukla değerlendirilmesi yapılabilmektedir, hem de koklear rezerv ile ilgili bilgiler elde edilmektedir. SPECT aktivitesinin retrofenestral otosklerozda, fenestral otosklerozla göre belirgin olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ancak SPECT, otik kapsüldeki otosklerotik odağın yerini lokalize edememektedir. HRBT ile hassas olarak odak lokalizasyonu yapılabilmektedir [48].

2.7 Kemik Metabolizmasının Biyokimyasal Değerlendirmeleri

2.7.1 Osteoporozun Değerlendirilmesi

Primer osteoporoz rutin laboratuvar bulgularının genellikle normal olduğu bir klinik tablodur. Osteoporoz saptanan kişilerde primer ve sekonder osteoporoz ayrımının yapılabilmesi için serum ve idrarda çeşitli laboratuvar incelemeleri kullanılır. Eritrosit sedimentasyon hızı, hemogram, serum kalsiyum, fosfor düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin, 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarı, 25 (OH) D vitamini ve bazı durumlarda 1,25 (OH)₂ D vitamini, parathormon (PTH), serum kortizol düzeyi, TSH, serbest T3 ve T4, LH, FSH, prolaktin ve Bence Jones proteini düzeyleri ile metastatik kemik hastalığı, hiper - hipotiroidizm, osteomalazi ve primer hiperparatiroidizm gibi sekonder osteoporoza yol açabilecek hastalıklar değerlendirilir. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri, kırık riski tahmini ve tedavi etkinliği izlemi gibi konularda da yol gösterici olmaktadır [49].

2.7.2 Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirleyicileri

Yapım ve yıkımın birbiriyle etkileşerek sürdüğü bir doku olan kemik dokusu, metabolik olarak oldukça aktiftir. Kemik kütlesi birbirine bağlı olarak gerçekleşen bu iki sürecin net sonucudur. Osteoklast, osteoblast ve osteositlerin aktivitesi ile gerçekleşmekte olan remodelasyon adı verilen bu süreçte yıkım ve yapım normal şartlar altında dengededir. Bunun kontrolünde sistemik hormonlar (PTH, vitamin D, kalsitonin ve diğer steroid hormonlar), sitokinler, büyüme faktörleri, nitrik oksit gibi nonpeptid mediatörler de etkilidir. Kemiğin inorganik fazı kompresyona karşı direnç oluşumunu sağlayan sertlikten sorumlu iken, temel olarak Tip I kollajenden oluşan organik fazı kemiğe enerji absorbe etme ve deforme olabilme yeteneğini yani fleksibilitiyi sağlar [4, 50]. Dünya Sağlık Örgütü'nün osteoporoz tanımlamasında önerdiği dansitometrik değerlendirme yöntemi ile kemik kütlesi hakkında bilgi edinilirken, dinamik metabolik dengesizliğin saptanması için ise kemik metabolizmasını yansıtan biyokimyasal belirteçlerden yararlanılmaktadır [49]. Ancak biyokimyasal belirteçlerin hastalıktan bağımsız olarak tüm iskelet metabolizmasındaki değişiklikleri yansıttığı unutulmamalıdır. Biyokimyasal belirteçler non invaziv, ucuz, kolay uygulanabilen yararlı yöntemler olmalarının avantajları yanında; kemik dışında diğer dokularda da bulunmaları nedeni ile iskelet dışı süreçlere bağlı olarak düzeylerinin değişebilmesi, diürenal değişim göstermeleri, depolama koşullarının zorluğu ve ölçümlerde teknik sorunlar gibi çeşitli dezavantajlara da sahiptirler [4].

Kemiğin selüler ve nonselüler komponentlerinden kaynaklanan, hem enzimleri ve hem de non enzimatik peptidleri içeren biyokimyasal belirteçler yansıttıkları metabolik sürece göre yıkım ve yapım belirteçleri olarak iki grupta incelenirler. Ancak bazı belirteçler (hidroksiprolin ve osteokalsin parçaları) her iki süreçte de ortaya çıkmaktadır [49].

2.7.2.a Kemik Yapım Belirteçleri

Kemik yapımını gösteren tüm biyokimyasal belirteçler ya osteoblastların en önemli ürünü olan Tip I kollajenin sentezi sırasında ortaya çıkan ürünlerdir (Tip I kollajen N ve C terminal propeptid), ya da osteoblast gelişiminin farklı fazları

sırasında aktif osteoblastlardan salınan proteinlerdir (osteokalsin ve alkalen fosfataz gibi). Kemik yapım sürecini gösteren bu belirteçler osteoblast fonksiyonu ve yapımının farklı fazlarını yansıtır. Tüm kemik yapım belirteçleri serum ya da plazmadan alınan örneklerde ölçülmektedir [49]. Total ve kemiğe spesifik alkalen fosfataz (alkalen fosfataz) karaciğer, plasenta, kemik, barsak dalak ve böbrekten salınan, hücre membranına bağlı bir tetramerik enzimdir. Kemiğe spesifik alkalen fosfataz ise glikozilfosfatidilinozitol ile osteoblast hücre membranının dış yüzeyine bağlanmış bir ektoenzimdir. Bu enzim kemiğin remodelasyonunda osteoblastların üstlendiği mineralizasyon sürecinde yüksek fosfat konsantrasyonu sağlamak amacı ile osteoblast yüzeyinde fosfat esterlerinin hidrolizini katalize eder. Bu nedenle osteoid yapımında ve mineralizasyonda önemli bir role sahiptir. Sağlıklı erişkinlerde total ALP'nin % 95'i karaciğer ve kemik dokudan kaynaklanmaktadır. Kemik ve karaciğer kökenli izoformların oranı da birbirine yaklaşık olarak eşittir. Bu nedenle total ALP'nin en sık yükselme nedeni metabolik kemik hastalıkları ve kolestatik karaciğer hastalığıdır. İmmünoassay yöntemi basit ve hızlı ölçüm sağlayan bir yöntem olmasına karşın, kemik ve karaciğer izoformu arasında %15-20 oranında çapraz reaktivite gösterebilir. Bu nedenle karaciğer kökenli ALP'nin yüksek olduğu hastalarda, yanlış olarak kemik kökenli ALP düzeyi de yüksek olarak çıkabilmektedir. Total ALP düzeyleri karaciğer hastalığının dışlandığı durumlarda yeni kemik yapımını ve osteoblast aktivitesini yansıtan önemli bir belirteç olmakla birlikte, kemiğe spesifik ALP'nin kullanımı yüksek özgüllüğü nedeniyle ile daha fazla tercih edilmektedir [49, 51].

2.7.2.b Kemik Rezorbsiyon Belirteçleri

Kemik yıkım ürünleri yapım ürünlerinden farklı olarak, hem serumda ve hem de idrar örneklerinde ölçülür. Yıkım belirteçlerinin büyük bir kısmı kollajen parçalanması sonucu ortaya çıkan ürünlerdir (hidroksiprolin, piridinolin, deoksipiridinolin ve C terminal telopeptidleri). Diğerleri ise non kollajen matriks proteinlerinden oluşmaktadır (kemik sialoproteini ve tartarata dirençli asit fosfataz) [49].

Hidroksiprolin tüm fibriler kollajenlerin yıkımı sırasında ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle hidroksiprolin miktarı büyük ölçüde deri, bağ dokuları, kıkırdak, tendonlar ve kemik dokuda gerçekleşen kollajen dönüşümünü yansıtır. Kollajenin yıkımı sırasında oluşan hidroksiprolinin % 90'ı karaciğerde metabolize olur, % 10'u da idrar yolu ile atılır. İdrarda kalorimetrik yöntemle ya da yüksek performanslı lipid kromatografi ile (HPLC) hem serbest hem de peptid bağlı formları şeklinde saptanır. Ancak kemikteki kollajen miktarının yüksek olması ve kemik metabolizması kollajen içeren diğer dokulara oranla daha hızlı bir yenilenme gösterdiğinden, dolaşımdaki hidroksiprolinin büyük bir kısmı kemik kollajeninin yıkımından kaynaklanır. Dolaşımdaki serbest ve peptide bağlı hidroksiprolin glomerüler filtrasyona uğradıktan sonra, %90'ı tekrar reabsorbe edilir. Son olarak da karaciğerde oksidasyona uğrayarak üre ve karbondioksit parçalanır. Dolaşımdaki hidroksiprolinin ancak %10'u böbrekler yolu ile atılır. Bu nedenle üriner total hidroksiprolin düzeyi kemik metabolizması ile oluşan miktarın yalnızca %10'unu yansıtır. Bu nedenle idrar hidroksiprolin düzeyini histomorfometri ve kalsiyum kinetiği ile değerlendirilen araştırmaların sonucunda kemik yıkımı ile çok düşük bir korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur [4]. Düşük özgüllüğü ve idrar örneği toplanmadan önce diyet kısıtlaması gerekmesi nedeni ile günümüzde, pek çok spesifik teknik idrarda hidroksiprolin düzeyi tayininin yerini almıştır.

Piridinolin ve deoksipiridinolin (hidroksipiridinium çapraz bağları) fibriler kollajenin ekstraselüler maturasyonu sırasında oluşur. Kemik yıkımı sırasında proteolitik olarak kollajen çapraz bağlarının yıkılması sonrasında, bu iki çapraz bağ formu dolaşıma geçerek serbest ve peptid bağlı formu şeklinde idrarla atılırlar [52]. Diyetle alınan kalsiyum ve kollajen miktarından ya da yeni sentezlenen kollajenin degregasyonundan etkilenmezler. Bu önemli bir özelliktir. Hidroksipiridinium çapraz bağları iskelet dokusu için yüksek özgüllük gösterirler. Özellikle deoksipiridinolin miktarı en fazla oranda kemik ve dentinde bulunur. Kemik yıkımına daha özgüdür. Dentin hastalıkları ile ilgili çalışmalarda post mortem ya da dökülmüş dişlerden özüt çıkarılması sonucu ölçülebilir DPD değerleri saptanabilmektedir. Ancak dentin hastalıkları ile ilgili çalışmalarda osteokalsin değerlerinin daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir [53, 54]. Bu

bölgeler yanı sıra vasküler yapılarda ve iskelet kaslarında da bulunmaktadır. Piridinolin ise kırıkta, kemik, ligaman ve damarlarda bulunmaktadır. Kemik dokusu kırıkta, ligamanlar, damarlar ve tendonlardan daha yüksek bir metabolizmaya sahip olduğundan, serum ve idrarda saptanan piridinolin ve deoksipiridinolin temel olarak kemik kaynaklıdır. Hem idrar hem de serumda ölçümleri yapılabilmektedir. İdrarda %40-50 oranında serbest formda bulunmaktadır [51, 55].

Örnek alınan zamana bağlı olarak aynı kişide, özellikle kemik yıkım belirteçlerinde %20-50 değişik değerler saptanabildiği bildirilmiştir. Biyokimyasal belirteç düzeyi gece boyunca artar ve en yüksek seviyeye gece 04.00-06.00 arasında ulaşır. Çoğu üriner parametre diürenal varyasyon nedeni ile ikinci sabah idrarında ya da 2 saatlik idrar örneğinde bakılır. Ayrıca idrar kreatinine göre düzeltmelerin yapılması da gerekmektedir. Ancak kreatinine göre yapılan bu düzeltmelerin yanlış yönlendirmelere yol açtığı da çalışmalarla gösterilmiştir. Bir diğer yöntem 24 saatlik idrar örneğinin değerlendirilmesi olabilir. Genellikle 24 saatlik, 2 saatlik ve spot idrar örnekleri benzer sonuçlar verir. Diürenal varyasyon yıkım belirteçlerinde yıkım belirteçlerine göre çok daha belirgin olarak tespit edilmiştir. Sabah erken saatlerde yüksek, öğleden sonra ise düşük değerler saptanmıştır. Diürenal varyasyonun tam olarak nedeni bilinmemektedir. Yaş, cinsiyet, menopoza, mevsimler ve fiziksel aktivite diürenal varyasyonu etkilemez. Gece alınan kalsiyum tabletlerinin en az 14 gün boyunca kullanıldığında, yıkım belirteçlerindeki diürenal salınımı azalttığı görülmüştür [56].

Diyetin ve gıda alımının, özellikle etin bol miktarda tüketildiği hidroksiprolinden zengin diyetin idrar hidroksiprolin ölçümlerini belirgin olarak etkilediği saptanmıştır. Bu nedenle ölçüm öncesi hastanın en az 24 saat kollajen içermeyen diyetle beslenmesi gerekmektedir. Ancak idrar ve serum DPD sonuçları diyetten etkilenmemektedir [49].

Yaş ve cinsiyet hormonu düzeyindeki değişikliklerde kemik döngüsü belirteçleri üzerine etkir. Doğumdan sonra serum ve idrarda kemik metabolizmasını gösteren belirteç düzeyleri oldukça yüksektir ve her iki cinsten de benzer düzeydedir. Somatik büyüme tamamlandıktan sonra çoğu belirtecin

idrar ve serum konsantrasyonları, normal pubertede ve büyüme sırasında görülen değerlerden daha düşük düzeylere iner. Kemik metabolizma belirteçleri erkeklerde 50-60 yaşları arasında en düşük düzeylerdedir. Kemik yıkımındaki artış erkeklerde 60'lı yaşlarda başlar ve yavaş ilerler, idrarda peptide bağlı DPD düzeyi artar. Kadınlardaki verilerden farklı sonuçlar elde edilmesi, erkeklerde kollajen katabolizma sürecinin kadınlardan farklı olduğunu ve kadınlarda kemik yıkımını yansıtan kemiğe spesifik peptidlerin yaşlı erkekler için spesifik olmadığını göstermektedir [49].

Kadınlarda menopozun başlaması ile kemik metabolizma belirteçlerinde %50-100 oranında artış olur. Erken postmenopozal dönemde artmış olan bu kemik metabolizması, kalsiyum takviyesi ile azaltılabilir. Kadınlarda uzun süreli östrojen tedavisi, DPD ve N terminal çapraz bağlı telopeptid (NTX) gibi kemik yıkım belirteçlerinde premenapoz düzeylerine göre azaltma yapar ve sekonder hiperparatiroidizmi düzeltir. Sağlıklı kadınlarda perimenapozal geçiş dönemini içeren bir çalışmada kemik metabolizmasındaki değişikliklerinin geç premenapoz döneminde yapımın azalması ile başladığını ve daha sonra bunu yıkımdaki artışın izlediği gösterilmiştir [49].

Kemik metabolizmasını gösteren belirteçlerin pek çoğu böbrekler yolu ile temizlenir. Bu nedenle glomerüler filtrasyon hızındaki azalma üriner ve büyük ölçüde de serum belirteç konsantrasyonunu etkiler. Renal fonksiyonlarda azalma olduğunda 24 saatlik idrar değerleri yanlış olarak daha düşük tespit edilecektir. Ayrıca belirteç düzeylerinin kreatinin düzeyine göre düzeltilmesi de benzer olarak yanlış yüksek sonuçların tespitine yol açacaktır. Çünkü kreatininin filtrasyonu ve kas kütlesi azalmaktadır [4, 51].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Yeri ve Tarihi

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi(DEU) Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.07.2014 tarih ve 2014/24-37 sayılı onayı ve ardından Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi onayı alındıktan sonra yürütölmeye başlanmıştır. Çalışma, Ağustos 2014 ve Aralık 2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı İşitme Konuşma Denge Ünitesi'nde yapılan odyolojik testler, Merkez Laboratuvarı'nda yapılan kan, idrar tetkikleri ve Radyoloji Anabilim Dalı Bilgisayarlı Tomografi departmanında yapılan yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi incelemeleri ile gerçekleştirilmiştir.

3.2 Olgu Seçimi

2013-2014 yıllarında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'nda otoskleroz ön tanısıyla opere edilen 18-50 yaş arasındaki hastalar çalışmaya alınmıştır. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki ameliyat defterlerinden, hasta dosyalarından, odyoloji arşiv kayıtlarından yararlanılarak otoskleroz ön tanısıyla stapedektomi/stapedotomi uygulanan, otoskleroz tanısının cerrahi olarak teyit edildiğı hastaların verileri ve operasyon detayları tespit edilmiştir. Postmenopozal kadın hastalar, kemik yıkımı ya da kemik metabolizmasında artış ile giden (osteoporoz, osteogenezis imperfekta, Paget hastalığı v.b) hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Postmenapozal kadın hastalar öykü özelliğı ile, kemik yıkımı ya da kemik metabolizmasında artış ile giden hastalığı olan hastalar ise öykü, özgeçmiş ve aile öyküleri sorgulanarak saptanmıştır.

Hasta grubu 18-50 yaş arasında 7 erkek ve 5 kadın olmak üzere toplam 12 hastadan oluşmaktadır. Erkeklerin yaş ortalaması 36.8, kadınların yaş ortalaması 37.6 olarak hesaplanmıştır. Hasta grubunda bilateral tutulumu olan 7

olgunun, 4'ü kadın, 3'ü erkektir. Kadınların yaş ortalaması 37, erkeklerin yaş ortalaması 36 saptanmıştır. Unilateral tutulumu olan 5 olgunun, 2'si kadın, 3'ü erkektir. Kadınların yaş ortalaması 38,5, erkeklerin yaş ortalaması 38 olarak hesaplanmıştır. Tüm hasta grubunun yaş ortalaması ise 37.1'dir. Kontrol grubu 18-50 yaş arasında 14 erkek ve 10 kadın olmak üzere toplam 24 kişiden oluşmaktadır. Erkeklerin yaş ortalaması 36.9, kadınların yaş ortalaması ise 37.5 olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunun yaş ortalaması 37.1'dir.

Hastaların odyolojik testleri (tonal odyometri, konuşma odyometrisi, yüksek frekans odyometrisi, akustik immitansmetri, otoakustik emisyonlar) tekrarlanmış; temporal kemik YRBT tetkikleri değerlendirilerek, görsel olarak odak varlığı araştırılmış ve dansitometrik hesaplamaları yapılmıştır. Ayrıca hastaların idrar örneklerinde deoksipirididonilin düzeylerinin tespiti yapılarak, odyolojik ve radyolojik değerler ile arasındaki korelasyonu değerlendirilmiştir.

Kontrol grubunda ise hasta grubu ile aynı demografik özellikte, bilenen komorbid hastalığı olmayan, odyolojik yakınması olmayan sağlıklı bireylerin yer almıştır. Bu bireylerden alınan idrar örneklerindeki deoksipirididonilin düzeyleri ve odyolojik testler değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan olgularda idrarda deoksipiridinolin yüksekliği yapabilecek diğer tıbbi durumların belirlenmesi amacıyla, kan örneklerinde tiroid stimulan hormon, parathormon, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz değerleri; idrar örneklerinde kalsiyum, kreatinin değerleri incelenerek patolojik bulgu saptanmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma sürecinde 8 erkek ve 9 kadın hasta olmak üzere toplam 17 hastanın 18 kulağı opere edilmiştir. Bir erkek ve bir kadın hasta yaş nedeniyle, bir kadın hasta komorbid endokrin hastalığı olması nedeniyle, bir kadın hasta menapozda olması nedeniyle, bir kadın hasta ise çalışmaya katılmayı istememesi nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma 5 kadın, 7 erkek hasta olmak üzere toplam 12 hasta ile tamamlanmıştır. Kontrol grubu ise aynı demografik özelliklere sahip, aynı yaş ortalamasını sağlayacak şekilde 10 sağlıklı kadın, 14 sağlıklı erkek olmak üzere toplam 24 sağlıklı kişi tarafından oluşturulmuştur.

Odyolojik değerlendirmelerde hasta grubu olarak odyolojik ve cerrahi olarak otoskleroz tanısı alan 12 hastanın, odyolojik ve/veya cerrahi olarak otoskleroz tanısı almış 18 kulağı incelenmiştir. Olgular radyolojik olarak görsel odakların pozitif ya da negatif olmasına göre gruplandırılmıştır. İdrar yıkım metaboliti ile ilgili veriler incelenirken ise 12 hasta; radyolojik, odyolojik ve cerrahi değerlendirme ile 7 bilateral, 5 unilateral tutulum olarak gruplandırılmıştır.

3.3 İşitme Ölçümleri

Çalışmaya alınan kişilere saf ses odyometrisi, konuşma odyometrisi, akustik immitansmetri ve anlık uyarılmış otoakustik emisyon testleri uygulanmıştır. Saf ses odyometri ve konuşma odyometrisi testleri için Madsen Astera II Klinik Odyometre (Taastrup, Danimarka). Hava yolu eşik düzeylerinin saptanması için TDH-39 supra aural kulaklık, kemik yolu eşik düzeylerinin saptanması için Radioear B71 kemik vibrator kullanılmıştır. Testler ortam gürültüsü 30 dB (A) SPL düzeyinin altında olan sessiz kabinde yapılmıştır. Akustik immitansmetri testinde GSI Tympstar (Eden Prairie, Minnesota, ABD) marka cihaz kullanılmıştır. Anlık uyarılmış otoakustik emisyon testi, Otodynamics ILOV6 (Hatfield, UK) cihazı ile yapılmıştır. Saf ses odyometresinde hava yolu eşik ölçümleri 250 Hz - 8000 Hz, kemik yolu eşik ölçümleri 500 Hz - 4000 Hz arası oktav frekanslarda; akustik immitansmetri ölçümleri ise +200 ve -400 daPa basınç aralığında 226 Hz prob tonunda gerçekleştirilmiştir.

3.4 İdrar Değerlendirmesi

İdrar serbest DPD düzeyleri IMMUNLITE 2000 XPI cihazı ile (Siemens, United Kingdom) değerlendirilmiştir.

Immunilite 2000 Pyrilinks – D sistemleri solid fazda bulunan, enzim içerikli, kompetitif, kemoluminasan özellik gösteren işareetlenmiş immunokimyasallardır. Solid fazı monoklonal murin anti-deoksipiridinolin antikoru ile kaplıdır, likit faz ise deoksipiridinoline konjuge şekilde alkalın fosfataz içerir. Hasta örneği ve belirteç 30 dakika süre ile solid fazdaki molekül

ile inkube edilir; bu süreçte DPD enzimle yarışarak solid faz molekül üzerindeki antikora bağlanır. Bağlanmayan hasta örneği ve enzim konjugatı ise santrifujal yıkama ile uzaklaştırılır. Son olarak kemolimunasan substrat antikor içeren reaksiyon tüpüne eklenir ve bağlanan enzim oranına göre sinyal oluşur. İdrar çıkışıındaki varyasyonu düzeltmek için elde edilen DPD sonuçlarının idrar kreatinin konstantrasyonuna göre normalize edilmesi (litrede nanomol DPD / milimol kreatinin) gereklidir. Normal kişilerde referans değerler: Kadınlarda 3,0 – 7,4 nM DPD / mM kreatinin, erkeklerde 2,3 – 5,4 nM DPD / mM kreatinin'dir.

Hastalardan sabah ilk ve ikinci idrar olmak üzere iki spot idrar örneği alınmıştır. Örneklerin hastanede alınmış ve öncesinde sabah ilk ve ikinci idrarlarının nasıl alınacağı hakkında hastalar bilgilendirilmiştir. Örnekler alındıktan sonra, ilk ve ikinci idrar örneği ayrı tüplerde hazırlanarak değerlendirilmesi yapılmıştır.

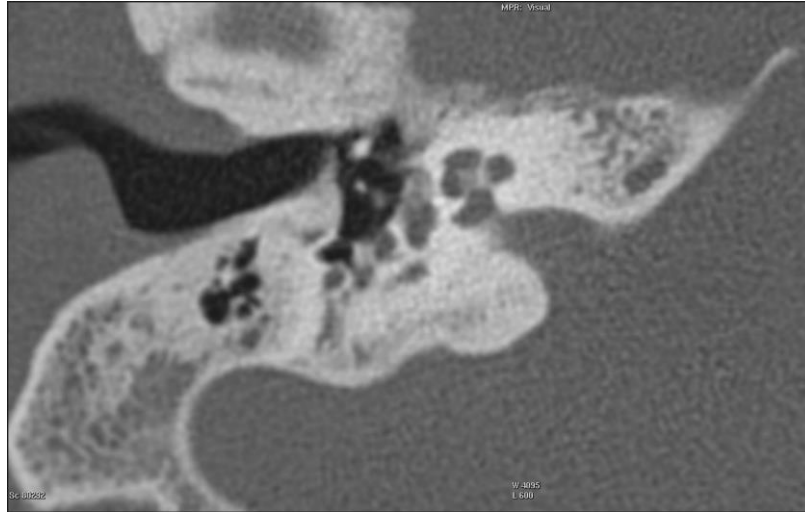
Otosklerozun otik kapsülde, milimetrik tutulumlar yapan, kimi zaman BT incelemelerinde odakları tespit edilemeyen bir hastalık olması nedeniyle, otosklerozlu hastaların idrar DPD değerlerinin diğer kemik yıkımı ile giden hastalıklara göre daha düşük düzeylerde tespit edilebileceği öngörülmüştür. Bu nedenle çalışma sırasındaki hastalarda idrar DPD değerlerinin diürenal varyasyon özelliğide göz önüne alınarak; düzeyin en yüksek olması beklenen sabah ilk idrarı incelenmiş yanı sıra ikinci sabah idrarı da değerlendirilmiştir. Ayrıca alınan ikinci sabah idrarı örneklerinde, idrarda DPD yüksekliği yapabilecek diğer tıbbi durumların dışlanması amacıyla idrar kalsiyum ve idrar kreatinin değerleri de incelenmiştir.

3.5 Radyolojik Değerlendirme

Çalışma gruplarını oluşturan toplam 12 olgunun radyodiagnostik incelemeleri, aynı ekip tarafından klinik tanı ve radyolojik verilerden habersiz olarak tek tek değerlendirilmiştir. Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalındaki mevcut olan Brilliance model 64-kanal bilgisayarlı tomografi (BT) ünitesi (Philips, Hollanda) kullanılmıştır. BT görüntüleri aksiyal planda elde edilmiştir. BT görüntüleme parametreleri 140 kVp, 160 mAs (kesit kalınlığı 0,65 mm, kesit aralığı 0,65 mm, FOV 19 cm, matriks 512 x 512 olacak

şekilde belirlenmiştir. Elde edilen görüntüler üzerinden koronal planda reformat görüntülerde oluşturulmuştur. DICOM formatındaki aksiyal ve koronal plan BT görüntüleri Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalındaki mevcut Isite programında (Philips, Hollanda) değerlendirilmiştir.

Görsel değerlendirme aksiyal ve koronal plan görüntüler üzerinden gerçekleştirilmiştir. Perikohlear alanda izlenen hipodens alanlar otoskleroz (otospongioz) odağı açısından anlamlı olarak kabul edilmiştir. Dansitometrik ölçümler sağ ve sol taraf için ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir. Çıplak gözle yapılan değerlendirmelerde saptanan radyolüsent alalar var ya da yok şeklinde değerlendirilmiştir. Dansitometri çalışmalarında ise Histogram ve Topografik Ölçümler olmak üzere iki ana metod kullanılmıştır. Topografik YRBT dansitometrik değerlendirmelerde De Groot ve arkadaşları [57] tarafından tanımlanan 6 nokta dansitometrik ölçüm yönteminin modifikasyonları kullanılmıştır [15].



Şekil 1. Radyolojik olarak saptanan sağ fenestral odak



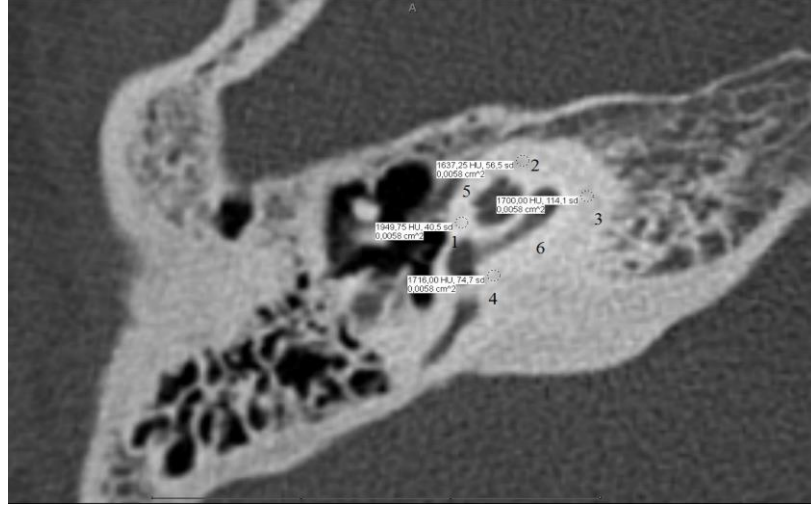
Şekil 2. Radyolojik olarak saptanan bilateral fenestral odak

3.5.1 Histogram

Bu yöntemde, tüm kokleayı kapsayan bir alandan elde edilen ortalama, maksimum ve minimum dansite değerleri ile 2000 HU (Hounsfield Ünitesi) değerine sahip piksel frekansı (2000 HÜPF) incelenmiştir. Minimum dansite değeri labirent içi sıvı ve orta kulak boşluğundaki hava nedeniyle büyük varyasyonlar gösterdiğinden, kemik otik kapsülün minimum dansitesini yansıtmamaktadır ve bu nedenle inceleme dışı bırakılmıştır. 2000 HÜPF değeri ise, inceleme alanı içindeki piksellerden 2000 HÜ değerinde (normal otik kapsül dansitesi) olanların sıklığının göstergesidir. Histogram ölçümleri yaklaşık 60-65 mm²'lik ROI alanı kullanılarak gerçekleştirilmiştir [15].

3.5.2 Dört Nokta Dansitometrisi

Çalışmamızda kullanılan Dört Nokta Dansitometri yönteminde, tüm üç koklear kıvrımı görüntüleyen bir aksiyel kesit üzerinden otik kapsülün medial ve ventral kısımlarında standart yerleşimli 6 noktanın dansitometrik değerleri ölçülmüş; ancak parsiyel volüm averajlanması etkisi nedeniyle, orta kulak boşluğuna yakın olan 5. nokta ile internal akustik meatusa yakın olan 6. nokta değerleri inceleme dışı bırakılmıştır. Her bir nokta ölçümü yaklaşık 0,0065 mm²'lik ROI alanı kullanılarak gerçekleştirilmiştir [15].



Şekil 3. Dört nokta dansitometri yöntemi

3.6 İstatistiksel Analiz

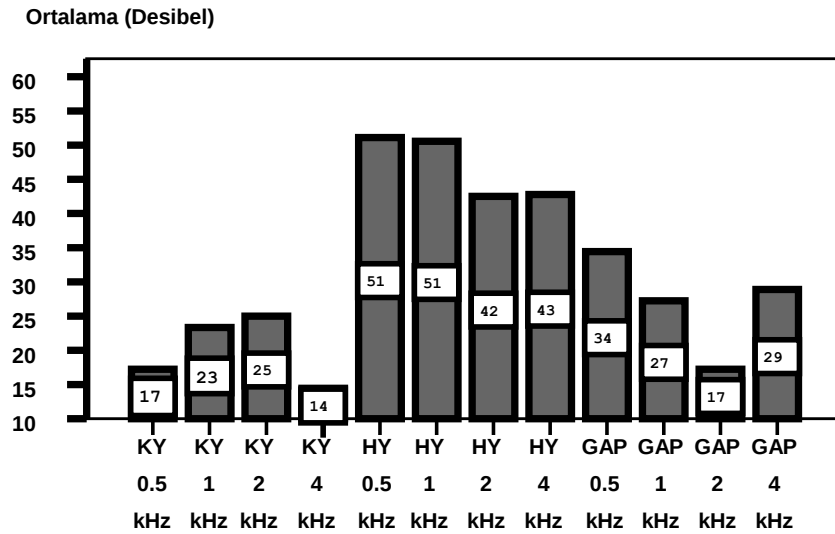
Çalışmadaki hasta sayısının az olması nedeniyle non parametrik testler kullanılmıştır. Verilerin gruplar arasındaki farklılığının analizinde Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis H Testleri kullanılmıştır. Grup içinde ilk ve ikinci idrar DPD oranı değerleri arasındaki farklılığın analizinde ise Wilcoxon eşleştirilmiş örnek testi kullanılmıştır. Dansitometrik değerler ile işitme kaybı ve idrar DPD düzeyi ile dansitometrik değerler arasındaki korelasyonları belirlemek için ise; Spearman's Rho testi uygulanarak, her parametre için ilgili değerler ile (DPD düzeyi, işitme eşikleri ortalaması, dansitometrik değerler, cinsiyet, hastalık tutulumu) korelasyon katsayısı (R) hesaplanmıştır. Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences, IBM, ABD) programı ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Odyolojik Bulgular

Çalışmaya alınan 18 otoskleroza kulağın kemik yolu işitme eşiklerinin 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz ve 4 kHz frekans ortalamaları sırasıyla 17.2 dB (0-40 dB), 23.3 dB (5-45 dB), 25 dB (10-50 dB) ve 14.4 dB (-5 ile 60 dB) olarak saptanmıştır. Hava yolu işitme eşiklerinin 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz ve 4 kHz frekans ortalamaları sırasıyla 51.1 dB (20-70 dB), 50.5 dB (25-75 dB), 42.5 dB (25-75 dB) ve 42.7 dB (20-100 dB) olduğu saptanmıştır. Hava - kemik yolu aralığı 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz ve 4 kHz frekans ortalamaları ise sırasıyla 34.4 dB (10-50 dB), 27.2 dB (10-45 dB), 17.22 dB (5-40 dB) ve 28.9 dB (10-45 dB) olarak saptanmıştır.

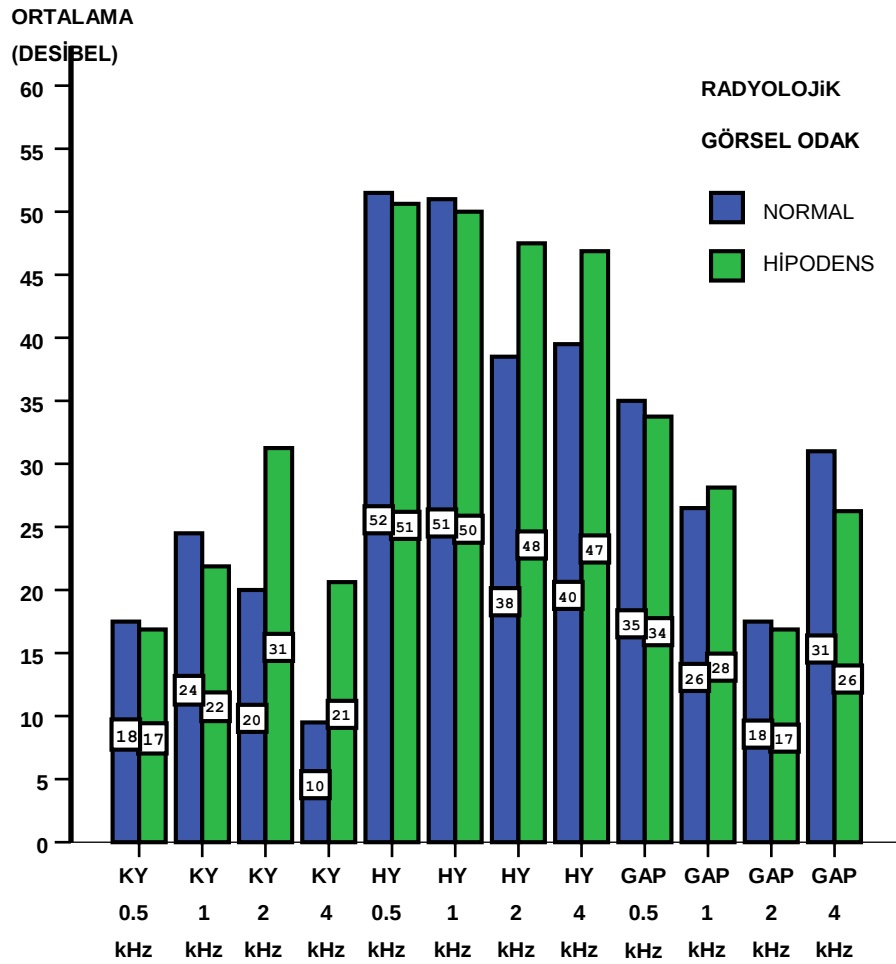
Tablo 2. Odyolojik verilerin ortalama değerleri (HY-hava yolu, KY-kemik yolu, GAP-hava kemik aralığı)



On sekiz kulağın 8 tanesinde radyolojik olarak görsel odak (hipodens alan) saptanmıştır. Bu 8 kulağın kemik yolu işitme eşiklerinin 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz ve 4 kHz frekans ortalamaları sırasıyla 16.8 dB (10-40 dB), 21.88 dB (5-45 dB), 31.25 dB (20-50 dB) ve 20.6 dB (0-60 dB) olarak saptanmıştır. Görsel odak saptanan 8 kulağın hava yolu işitme eşiklerinin 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz ve 4 kHz

frekans ortalamaları sırasıyla 50.6 dB (20-70 dB), 50 dB (25-75 dB), 47.5 dB (30-75dB) ve 46.8 dB (30-100 dB) olarak saptanmıştır. Bu 8 kulağın hava-kemik yolu aralığı 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz ve 4 kHz frekans ortalamaları sırasıyla 33.75 dB (10-50 dB), 28 dB (10-45 dB), 16.8 dB (5-40 dB) ve 26.25 dB (10-40 dB) olarak saptanmıştır.

Tablo 3. Radyolojik olarak görsel odak saptanan ve saptanmayan hastaların odyolojik verilerinin ortalama değerleri (HY-hava yolu, KY-kemik yolu, GAP-hava kemik aralığı)



Radyolojik görsel odak saptanan ve saptanmayan grupların hava yolu, kemik yolu eşiklerinin ortalama değerleri ve hava-kemik aralığı (GAP) değerleri arasındaki farkların değerlendirilmesi için Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Radyolojik olarak görsel odak saptanan grupta 2 kHz kemik yolu eşik değeri 31 dB olup, bu değer görsel odak saptanmayan grupta 20 dB olarak saptanmıştır, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p=0,02$). Radyolojik olarak görsel odak saptanan grupta 2 kHz hava yolu eşik değeri 48 dB olup, bu değer odak saptanmayan grupta 38 dB olarak saptanmıştır, ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p=0,17$). Radyolojik olarak görsel odak saptanan grupta 4 kHz kemik yolu eşik değeri 21 dB olup, bu değer odak saptanmayan grupta 10 dB olarak saptanmıştır, ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p=0,12$).

Tablo 4. Radyolojik olarak görsel odak saptanan ve saptanmayan gruplar arasında radyolojik verilerin ortalamalarının farklılığının değerlendirilmesi

	0,5 kHz	1kHz	2kHz	4kHz
Kemik Yolu	$p=0,51$	$p=0,68$	$p=0,02$	$p=0,12$
Hava Yolu	$p=0,92$	$p=0,92$	$p=0,17$	$p=0,39$
Hava-Kemik Aralığı	$p=0,96$	$p=0,78$	$p=0,55$	$p=0,36$
	Hava Yolu Saf Ses Ortalaması 0.5-1-2 kHz	Hava Yolu Saf Ses Ortalaması 1-2-4 kHz	Kemik Yolu Saf Ses Ortalaması 0.5-1-2 kHz	Kemik Yolu Saf Ses Ortalaması 1-2-4 kHz
p	$p=0,504$	$p=0,563$	$p=0,623$	$p=0,167$

4.2 Radyolojik Veriler

Bir hastada radyolojik olarak bilateral hipodansite izlenmesine rağmen, odyolojik incelemeler unilateral otoskleroz ile uyumlu olup, opere edilmeyen karşı kulakta işitme normaldi. Bu nedenle bu hastanın karşı kulak odyolojik ve radyolojik verileri değerlendirilmeye alınmamıştır.

4.2.1 Görsel Odak

Hasta grubundaki 18 kulağın 8 tanesinde (%44,4) radyolojik değerlendirilmede görsel odak saptanmıştır. Bu 8 kulağın 5 tanesinde (%62,5) bilateral tutulum, 3 tanesinde (%37,5) unilateral tutulum olduğu izlenmiştir.

Tablo 5. Otoskleroz tutulumunun tek veya çift taraflı olduğu kulaklarda görsel odak dağılımı

Otoskleroz Tutulumu	Görsel Odak		Toplam
	Negatif (Normal)	Pozitif (Hipodens)	
Bilateral	7	5	12
Unilateral	3	3	6
TOPLAM	10	8	18

4.2.2 Histogram

Histogram yöntemi ortalama değerleri görsel odak saptanan grupta 1177 HU, normal olan grupta ise 1209 HU olarak bulunmuştur. Maksimum değer ortalaması görsel odak saptanan grupta 2034 HU, normal olan grupta ise 2368 HU olarak saptanmıştır. 2000 HUPF ortalama değerinin görsel odak saptanan grupta 19, normal olan grupta ise 30 olduğu bulunmuştur. Toplam 18 kulak değerlendirmeye alındığında, histogram yöntemi ortalama değerleri 1194 HU, maksimum değer ortalaması 2339 HU, 2000 HUPF ortalama değerinin ise 25 olduğu bulunmuştur (Tablo 6).

Radyolojik görsel değerlendirmede odak saptanan ve saptanmayan gruplar arasında ortalama histogram, maksimum histogram ve 2000 HUPF ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 7).

Tablo 6. Histogram ortalama değerleri ve standart sapmaları ile görsel odak dağılımı

Görsel Odak		Hortalama	Hmax	2000HUPF
Negatif (10 kulak)	Ortalama	1209,310 ($\pm$ 121,26)	2368 ($\pm$ 179,28)	30,05 ($\pm$ 16,24)
	Minimum	1033,5	2156	10
	Maximum	1394,2	2716	54
Pozitif (8 kulak)	Ortalama	1177,075 ($\pm$ 76,04)	2304,38 ($\pm$ 78,77)	19,13 ($\pm$ 9,17)
	Minimum	1035,5	2194	8
	Maximum	1259,4	2390	33
Total (18 kulak)	Ortalama	1194,983 ($\pm$ 102,16)	2339,72 ($\pm$ 143,62)	25,19 ($\pm$ 14,34)
	Minimum	1033,5	2156	8
	Maximum	1394,2	2716	54

Tablo 7. Histogram ortalama değerlerinin radyolojik görsel değerlendirmeye göre odak saptanan ve saptanmayan gruplar arasındaki farklılığın değerlendirmesi

	Hortalama	Hmax	2000HUPF
Mann-Whitney U	38,000	36,000	24,000
Wilcoxon W	74,000	72,000	60,000
Z	-,178	-,356	-,1422
p	,859	,722	,155
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,897(a)	,762(a)	,173(a)

4.2.3 Dört Nokta Dansitometri

Dört nokta dansitometri yöntemi ile elde edilen ölçüm değerlerinde; birinci nokta değeri ortalaması görsel odak saptanan grupta 1936 HU, normal olan grupta ise 2086 HU olarak bulunmuştur. İkinci nokta değeri ortalaması görsel odak saptanan grupta 1863 HU, normal olan grupta ise 1897 HU olarak belirlenmiştir. Üçüncü nokta değeri ortalaması görsel odak saptanan grupta 1887 HU, normal olan grupta ise 1962 HU olarak ölçülmüştür. Dördüncü nokta

değeri ortalaması ise görsel odak saptanan grupta 1869 HU, normal olan grupta ise 1946 HU olarak saptanmıştır. Toplam 18 kulak değerlendirmeye alındığında; birinci nokta değeri ortalaması 2019 HU, ikinci nokta değeri ortalaması 1882 HU, üçüncü nokta değeri 1929 HU, dördüncü nokta değeri ortalaması ise 1912 HU olarak saptanmıştır (Tablo 8).

Radyolojik görsel değerlendirmede odak saptanan ve saptanmayan gruplar arasında 1.nokta, 2.nokta, 3.nokta ve 4.nokta ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 8. Dört nokta dansitometri ortalama değerleri ve standart sapmaları ile görsel odak dağılımı

Görsel Odak		NOKTA1	NOKTA2	NOKTA3	NOKTA4
Negatif (10 Kulak)	Ortalama	2086,80 (± 223,89)	1897,60 (± 181,12)	1962,30 (± 188,67)	1946 (± 223,09)
	Minimum	1858	1717	1808	1685
	Maximum	2580	2246	2350	2491
Pozitif (8 Kulak)	Ortalama	1936 (± 97,84)	1863,63 (± 68,39)	1887,88 (± 114,09)	1869,62 (± 188,75)
	Minimum	1730	1762	1705	1508
	Maximum	2030	1946	2043	2084
TOPLAM (18 Kulak)	Ortalama	2019,78 (± 190,85)	1882,50 (± 139,98)	1929,22 (± 160,16)	1912,06 (± 206,26)
	Minimum	1730	1717	1705	1508
	Maximum	2580	2246	2350	2491

Tablo 9. Dört nokta dansitometri ortalama değerlerinin radyolojik görsel değerlendirmeye göre odak saptanan ve saptanmayan gruplar arasındaki farklılığın değerlendirmesi

	NOKTA1	NOKTA2	NOKTA3	NOKTA4
Mann-Whitney U	22,000	35,000	37,000	37,000
Wilcoxon W	58,000	90,000	73,000	73,000
Z	-1,600	-,444	-,267	-,267
p	,110	,657	,790	,790
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,122(a)	,696(a)	,829(a)	,829(a)

4.3 İdrar Deoksipiridinolin (DPD) Verileri

İdrar yıkım metaboliti olan DPD ile ilgili veriler incelenirken hasta grubu ve kontrol grubu olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Cerrahi ve radyolojik olarak otoskleroz tanısı almış 12 hasta hasta grubunu oluşturmaktadır. Hasta grubu kendi içinde radyolojik, radyolojik ve cerrahi değerlendirme ile 7 bilateral, 5 unilateral tutulum olarak gruplandırılmıştır.

Hasta grubundaki toplam 12 olgunun idrar DPD oranlarının ortalaması ise ilk idrarda 8.56, ikinci idrarda 8.12 olarak saptanmıştır. Bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri ve grupların ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi

GRUP		DPD Oranı İlk İdrar	DPD Oranı İkinci İdrar	İlk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılık (Wilcoxon testi)
KONTROL (24 Kişi)	Ortalama	6,35 (± 1,49)	6,57 (± 1,7)	p=0,52
	Maximum	8,82	10,86	
	Minimum	3,31	3,98	
HASTA (12 kişi)	Ortalama	8,56 (± 4,55)	8,12 (± 3,86)	p=0,63
	Maximum	20,88	16,63	
	Minimum	5,04	3,23	
TOPLAM (36 kişi)	Ortalama	7,09 (± 3,01)	7,09 (± 2,67)	p=0,86
	Maximum	20,88	16,63	
	Minimum	3,31	3,23	
Kontrol –hasta grupları arasındaki farkı (Mann Whitney U Testi)		p= 0,16	p=0,25	

Hasta grubundaki kadın olguların idrar DPD oranlarının ortalamaları bilateral tutulumu (3 olgu) olanların ilk idrarda 12.6, ikinci idrarda 11.31; unilateral tutulumu (2 olgu) olanların ilk idrarında 6.51, ikinci idrarda 5.88 ve toplamda (5 olgu) ilk idrarda 10.17, ikinci idrarda 9.14 olarak hesaplanmıştır. Unilateral tutulumu olan grup, hasta sayısının iki olması nedeniyle istatistiksel

değerlendirmeye alınmamıştır. İlk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri incelendiğinde bilateral tutulumu olan grubun değerlerinin (ilk:12.6) kontrol grubundaki (ilk 6.82) değerlerinden daha yüksek olduğu ve aralarındaki bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,01$) olduğu belirlenmiştir (Tablo 12). Gruplar içinde ilk ve ikinci idrar örneklerinin DPD oranı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta (otoskleroz tutulumuna göre) ve kontrol grubundaki kadınların ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri ve grupların ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi

OTOSKLEROZ TUTULUMU	DPD Oranı İlk İdrar	DPD Oranı İkinci İdrar	İlk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılık p değeri (Wilcoxon testi)
Bilateral (3 Kişi)	12,60 ($\pm$ 7,17)	11,31 ($\pm$ 4,68)	$p=0,59$
Unilateral (2 Kişi)	6,51 ($\pm$ 2,08)	5,88 ($\pm$ 3,75)	
Kontrol (10 Kişi)	6,82 ($\pm$ 1,55)	7,32 ($\pm$ 1,79)	$p=0,28$

Tablo 12. Otokleroz tutulumuna göre hasta grubundaki kadınlar ile kontrol grubundaki kadınlar arasında ilk ve ikinci idrarda DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi

DPD Oranı	Bilateral Tutulumu olan Hasta ile Kontrol arasında
İlk İdrar	$p=0,01$
İkinci İdrar	$p=0,09$

Hasta grubundaki erkek olguların idrar DPD oranlarının ortalamaları bilateral tutulumu (4 olgu) olanların ilk idrarda 8.22, ikinci idrarda 8.71; unilateral tutulumu (3 olgu) olanların ilk idrarında 6.34, ikinci idrarda 5.62; toplamda (7

olgu) ilk idrarda 7.42, ikinci idrarda 7.39 olarak hesaplanmıştır. İlk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerlerinde hasta grubundaki erkeklerin unilateral – bilateral tutulum grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 14). Gruplar içinde ise ilk ve ikinci idrar örneklerinin DPD oranı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta (otoskleroz tutulumuna göre) ve kontrol grubundaki erkeklerin ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri, grupların ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi

OTOSKLEROZ TUTULUMU	DPD Oranı İlk İdrar	DPD Oranı İkinci İdrar	İlk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılık p değeri (Wilcoxon testi)
Bilateral (4 Kişi)	8,22 (± 3,97)	8,71 (± 3,83)	p=0,06
Unilateral (3 Kişi)	6,34+/-0,67	5,62 (± 0,83)	p=0,1
Kontrol (14 Kişi)	6,01+/-1,41	6,04 (± 1,47)	p=0,82

Tablo 14. Otoskleroz tutulumuna göre hasta ve kontrol grubundaki erkekler arasında; ilk ve ikinci idrarda DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi

DPD Oranı	Unilateral Tutulumu olan Hasta ile Kontrol arasında	Bilateral Tutulumu olan Hasta ile Kontrol arasında	Bilateral – Unilateral Hastalar arasında
İlk İdrar	p= 0,61	p=0,28	p=0,72
İkinci İdrar	p=0,6	p=0,08	p=0,07

Kontrol grubunun, idrar DPD oranı ortalamaları; kadınlarda (10 kişi) ilk idrarda 6.82, ikinci idrarda 7.32; erkeklerde (14 kişi) ilk idrarda 6.01, ikinci idrarda 6.04 olmak üzere toplamda (24 kişi) ilk idrarda 6.35, ikinci idrarda 6.57 olarak hesaplanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta-kontrol gruplarının, ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerlerinin cinsiyete göre dağılımı, grupların ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılığın değeri

GRUP	CINSİYET	DPD Oranı İlk İdrar	DPD Oranı İkinci İdrar	İlk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılık p değeri (Wilcoxon testi)
HASTA	ERKEK (7 Kişi)	7,42 (± 3)	7,39 (± 3,21)	p=0,61
	KADIN (5 Kişi)	10,17 (± 6,16)	9,14 (± 4,83)	p=0,34
	TOPLAM (12 Kişi)	8,56 (± 4,55)	8,12 (± 3,86)	p=0,63
KONTROL	ERKEK (14 Kişi)	6,01 (± 1,41)	6,04 (± 1,47)	p=0,82
	KADIN (10 Kişi)	6,82 (± 1,55)	7,32 (± 1,79)	p=0,28
	TOPLAM (24 Kişi)	6,35 (± 1,49)	6,57 (± 1,7)	p=0,52

Hasta grubundaki erkek olguların ve kadın olguların ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Kontrol grubundaki erkek ve kadın olguların ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hasta grubundaki tüm olguların ve kontrol grubundaki tüm olguların ilk ile ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 15).

İlk ve ikinci idrarda DPD oranı ortalama değerleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında, cinsiyete göre hasta ve kontrol grupları arasında, hasta grubundaki kadın ve erkek olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Ancak ilk idrar DPD oranı ortalama değeri kadınlarda

(36 kişide 15 kadın), erkeklerdeki DPD düzeyinden yüksek saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 16).

Tablo 16. İlk ve ikinci idrarda DPD oranı ortalama değerleri açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında, kadınlar ile erkekler arasında, cinsiyete göre hasta ile kontrol grubu arasında, hasta grubu içinde kadınlar ile erkek olgular arasında; arasındaki farklılığın Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmesi

DPD Oranı	Hasta - Kontrol arasında	Kadın - Erkek arasında	Kadınlar Hasta - Kontrol arasında	Erkekler Hasta – Kontrol Arasında	Hasta Kadın – erkek arasında
İlk İdrar	p=0,16	p=0,04	p=0,08	p=0,29	p=0,22
İkinci İdrar	p=0,25	p=0,06	p=0,32	p=0,33	p=0,22

Hasta grubundaki 12 olgunu 10 tanesinin stapedial, 2 tanesinin ise kohlear+stapedial (mikst tip) otoskleroz olduğu saptanmıştır. Stapedial otosklerozlu olguların idrar DPD oranı ortalamalarının ilk idrarda 7.55, ikinci idrarda 7.37 olduğu, mikst tip otosklerozu olan olguların ise idrar DPD oranı ortalamalarının ilk idrarda 13.6, ikinci idrarda 11.8 olduğu saptanmıştır. Otoskleroz tipine göre ayrılan gruplardan stapedial grup ve kontrol grubu arasında idrar DPD oranı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Mikst otoskleroz grubunda ise, hasta sayısının 2 kişi olması nedeniyle istatistiksel olarak hesaplama yapılamamıştır. Gruplar içinde ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Hasta grubundaki otoskleroz tipine göre ve kontrol grubundaki kişilerin ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama minimum, maksimum değerleri ortalamaları ve grupların ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi

Otoskleroz Tipi		DPD Oranı İlk İdrar	DPD Oranı İkinci İdrar	İlk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılık p (Wilcoxon testi)
Koklear + Stapedial (2 Kişi)	Ortalama	13,64 (± 10,23)	11,88 (± 6,71)	0,655
	Minimum	6,40	7,13	
	Maximum	20,88	16,63	
Stapedial (10 Kişi)	Ortalama	7,55 (± 2,61)	7,37 (± 3,07)	0,799
	Minimum	5,04	3,23	
	Maximum	14,04	14,31	
Kontrol (24 Kişi)	Ortalama	6,35 (± 1,49)	6,57 (± 1,7)	0,52
	Minimum	3,31	3,98	
	Maximum	8,82	10,86	
p (Mann-Whitney U testi)	Stapedial ve Kontrol Grupları Arasında	p= 0,27	p=0,43	

Mikst tip otosklerozlu olguların ikisinde her iki kulağında otoskleroz mevcuttur. Stapedial otoskleroz olan olguların ise 5 tanesi bilateral otosklerozlu olup; idrar DPD oranı ortalamaları ilk idrarda 8.69, ikinci idrarda 9.01'dir. Stapedial otosklerozlu olguların 5 tanesi ise unilateral otosklerozlu olup, idrar DPD oranı ortalamaları ilk idrarda 6.41, ikinci idrarda 5.73 olarak saptanmıştır. Grupların ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Tablo 18. Hasta grubundaki otoskleroz tipine ve tutulumuna göre ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri ve grupların ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi

Otoskleroz Tipi	Otoskleroz tutulumu	DPD Oranı İlk İdrar	DPD Oranı İkinci İdrar	İlk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılık p (Wilcoxon testi)
Koklear + Stapedial (2 kişi)	Bilateral (2 kişi)	13,64 (± 10,23)	11,88 (± 6,71)	p=0,65
Stapedial (10 kişi)	Bilateral (5 kişi)	8,69 (± 3,29)	9,01 (± 3,26)	p=0,34
	Unilateral (5 kişi)	6,41 (± 1,15)	5,73 (± 1,97)	p=0,22
Toplam (12 kişi)	Bilateral (7 kişi)	10,10 (± 5,52)	9,83 (± 4,07)	p=0,73
	Unilateral (5 kişi)	6,41 (± 1,15)	5,73 (± 1,97)	p=0,22

Hasta grubundaki 12 olgu radyolojik görüntülemeye görsel odak saptananlar ve saptanmayanlar olarak gruplandırıldığında; görsel odak saptanan grubun idrar DPD oranı değerlerinin ortalaması ilk idrarda 6.45, ikinci idrarda 6.64; görsel odak saptanmayan grupta ise idrar DPD oranı değerlerinin ortalaması ilk idrarda 10.67, ikinci idrarda 9.59 olarak saptanmıştır. Gruplar içinde ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 19). Ancak radyolojik olarak görsel odak saptanmayan olguların ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalamaları kontrol grubu ile kıyaslandığında, ilk idrar örneğindeki değerlerin daha yüksek olduğu saptanmıştır ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.03; Tablo 20).

Tablo 19. Hasta grubundaki olgular arasında radyolojik olarak görsel odak saptananlar ve saptanmayanların ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri ve grupların ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi

Radyolojik görsel odak	DPD Oranı İlk İdrar	DPD Oranı İkinci İdrar	İlk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılık p (Wilcoxon testi)
Negatif (6 kişi)	10,67 (± 5,79)	9,59 (± 4,8)	p= 0,173
Pozitif (6 kişi)	6,45 (± 1,2)	6,648 (± 2,1)	p=0,463
Negatif ve pozitif arasında P (mann-whitney u testi)	0,078	0,337	

Tablo 20. Hastaların radyolojik görsel odağa göre pozitif ve negatif olarak değerlendirilmesi ile oluşturulan gruplar ile, kontrol grubunun ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerlerinin gruplar arası farklılığının değerlendirilmesi

DPD Oranı	Görsel odak pozitif – Kontrol arasında	Görsel odak negatif – Kontrol arasında
İlk İdrar	p=1	p=0,03
İkinci İdrar	p=0,82	p=0,14

Radyolojik görsel odak saptanan 6 kişinin 1 tanesi mikst tip otoskleroz ve bilateral tutulumu olduğu saptanan bir kadın hasta olup, idrar DPD oranı ilk idrarda 20.88, ikinci idrarda 16.63 olarak ölçülmüştür. Beş olgu ise stapedial otosklerozlu olup, idrar DPD oranı ortalamaları ilk idrarda 6.40, ikinci idrarda 7.13 olarak saptanmıştır.

Radyolojik görsel odak saptanmayan 6 kişinin bir tanesi, mikst tip otoskleroz ve bilateral tutulumu olduğu saptanan bir erkek hasta olup, idrar DPD oranı ilk idrarda 6.40, ikinci idrarda 7.13 olarak ölçülmüştür. Beş olgu ise stapedia otosklerozlu olup, idrar DPD oranı ortalamaları ilk idrarda 8.63, ikinci idrarda 8.18 olarak saptanmıştır (Tablo 21).

Tablo 21. Radyolojik olarak görsel odak saptanan ve saptanmayan hastaların otoskleroz tipine göre, ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri

Radyolojik görsel odak	Otoskleroz Tipi	DPD Oranı İlk İdrar	DPD Oranı İkinci İdrar
Negatif (6 hasta)	Mikst Tip Otoskleroz (bilateral otosklerozu olan 1 adet kadın hasta)	20,88	16,63
	Stapedia (5 kişi)	8,63 ($\pm 3,26$)	8,18 ($\pm 3,75$)
Pozitif (6 hasta)	Mikst Tip Otoskleroz (bilateral otosklerozu olan 1 adet erkek hasta)	6,40	7,13
	Stapedia (5 kişi)	6,47 ($\pm 1,34$)	6,55 ($\pm 2,35$)

Radyolojik olarak görsel odak saptanan 6 olgudan, radyolojik değerlendirmeye göre bilateral otosklerozu olan 3 tanesinin idrar DPD oranı ortalaması ilk idrarda 6.29, ikinci idrarda 6.85; unilateral otosklerozu diğer 3 tanesi ise idrar DPD ortalaması ilk idrarda 6.62, ikinci idrarda 6.44 olarak saptanmıştır. Her iki gruptaki idrar DPD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (Tablo 22).

Tablo 22. Radyolojik görsel odak saptanan hastaların, radyolojik değerlendirmede saptanan otoskleroz tutulumuna göre, ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri

Radyolojik Görsel Odak	Radyolojik Değerlendirmeye Göre Otoskleroz tutulumu	DPD Oranı İlk İdrar	DPD Oranı İkinci İdrar
Pozitif (6 kişi)	Unilateral (3 kişi)	6,62 ($\pm$ 1,53)	6,44 ($\pm$ 3,14)
	Bilateral (3 kişi)	6,29 ($\pm$ 1,08)	6,85 ($\pm$ 1,09)

Radyolojik olarak görsel odak saptanan 6 hastanın 4 tanesinde bilateral tutulum olup, bu hastalarda idrar DPD oranı ortalaması ilk idrarda 6.74, ikinci idrarda 7.51 olarak saptanmıştır. İki hastada ise unilateral tutulum olup bu hastalardaki, idrar DPD oranı ortalaması ilk idrarda 5.88, ikinci idrarda 4.91 olarak saptanmıştır. Radyolojik olarak görsel odak saptanmayan, 6 hastanın 3 tanesinin bilateral tutulumu olup, idrar DPD oranı ortalamaları ilk idrarda 14.58, ikinci idrarda 12.91 olarak saptanmıştır. Üç tanesinde ise unilateral tutulum olup, idrar DPD ortalaması ilk idrarda 6.76, ikinci idrarda 6.27 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Görsel olarak odak saptanan hasta grubunda unilateral tutulumu olan 2 kişi olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamıştır. Radyolojik olarak görsel hipodens odak saptanmayan grupta ise, unilateral ve bilateral tutulumu olan hastaların idrar DPD oran ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur ($p=0.05$; Tablo 23)

Tablo 23. Radyolojik olarak görsel odak saptanan ve saptanmayan hastaların, otoskleroz tutulumuna göre ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri ile grupların ilk - ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi

Görsel Odak	Otoskleroz Tutulumu	DPD Oranı İlk İdrar	DPD Oranı İkinci İdrar	İlk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılık p (Wilcoxon testi)
Negatif (6 kişi)	Bilateral (3 kişi)	14,58 (± 6,04)	12,91 (± 4,57)	p= 0,28
	Unilateral (3 kişi)	6,76 (± 1,21)	6,27 (± 1,96)	p=0,59
Pozitif (6 kişi)	Bilateral (4 kişi)	6,74 (± 1,27)	7,51 (± 1,599)	p=0,06
	Unilateral (2 kişi)	5,88 (± 1,19)	4,91 (± 2,37)	
p (mann-whitney u testi)	Görsel odak negatif olan grupta unilateral ve bilateral tutulumu olanlar arasında	p=0,05	p=0,12	

Otosklerotik tutulumuna göre 7 kişi bilateral, 5 kişi unilateral tutulumlu olacak şekilde belirlenmiştir. DPD oranı ortalamaları açısından grupların kendi içinde ve kontrol grubu ile karşılaştırılması yapıldığında; bir grup (unilateral tutulumlu olguların kontrol grubu ile karşılaştırılması) haricinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bilateral otosklerozlu olguların ikinci idrar DPD oranı ortalaması (9.83), unilateral otosklerozlu olguların ikinci idrar DPD oranı ortalamasından (5.73) anlamlı derecede daha yüksek olarak saptanmıştır (p=0,04). Bilateral otosklerozlu olguların ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalaması, kontrol grubundaki kişilerin ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalamasından daha yüksek olarak saptanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,04 ve p=0,02; Tablo 25). Bilateral, unilateral ve kontrol grupları beraber incelendiğinde, gruplar arasında ikinci idrar DPD oranı ortalama değeri, bilateral

tutulumu olan grupta 9.83 ile diğer gruplardan daha yüksek olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,03; Tablo 26).

Tablo 24. Otoklerotik tutulumun bilateral veya unilateral olmasına göre ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri, minimum ve maksimum değerleri ile grupların ilk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi

Otokleroz Tutulumu		DPD Oranı İlk İdrar	DPD Oranı İkinci İdrar	Gruplardaki İlk ve ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri arasındaki farklılık p (Wilcoxon testi)
Bilateral (7 kişi)	Ortalama	10,10 (± 5,52)	9,83 (± 4,07)	p=0,735
	Minimum	5,15	5,65	
	Maximum	20,88	16,63	
Unilateral (5 kişi)	Ortalama	6,41 (± 1,15)	5,73 (± 1,97)	p=0,22
	Minimum	5,04	3,23	
	Maximum	7,99	8,54	
Kontrol (24 kişi)	Ortalama	6,35 (± 1,49)	6,57 (± 1,7)	p=0,52
	Minimum	3,31	3,98	
	Maximum	8,82	10,86	

Tablo 25. Otoklerotik tutulumun bilateral veya unilateral olmasına göre ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerlerinin gruplar arası farklılığının değerlendirilmesi

DPD Oranı	Bilateral - Unilateral arasında	Bilateral – Kontrol arasında	Unilateral – Kontrol arasında
İlk İdrar	p=0,12	p=0,04	p=0,9
İkinci İdrar	p=0,04	p=0,02	p=0,38

Tablo 26. Otosklerotik tutulumun bilateral veya unilateral olmasına göre ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerlerinin 3 grup (bilateral-unilateral-kontrol) arasındaki farklılığın değerlendirilmesi (Kruskal Wallis testi)

	İlk DPD oran	İkinci DPD oran
Chi-Square	4,417	6,664
df	2	2
p	,110	,036

Elde edilen veriler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde Spearman's Rho Korelasyon Testi uygulanmıştır. Buna göre, R değeri yorumlanmış, $R < 0.25$ ise her iki parametre arasında korelasyon olmadığı, $R: 0.25-0.50$ arasında ise düşük korelasyon bulunduğu, $R: 0.50-0.75$ arasında ise orta korelasyon bulunduğu, $R > 0.75$ ise yüksek korelasyon bulunduğu kabul edilmiştir.

Dansitometrik parametrelerin görsel odak değerlendirmesi ile olan korelasyonu incelendiğinde; radyolojik olarak görsel odak saptanmayan kulakların değerlerinin korelasyonunda, katsayıların çoğunun pozitif değer taşıdığı (bir değer hariç), histogram ve dört nokta dansitometri değerleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmektedir. En yüksek korelasyon Hmax ile Nokta 2 arasında ve orta derecede olup ($R: 0.70$) istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,02$; Tablo 27)

Tablo 27. Görsel odak saptanmayan olguların dansitometrik parametreleri arasındaki korelasyon (Hortalama: histogram ortalama, Hmax: histogram maksimum değeri, 2000 HUPF: 2000 HU piksel frekansı)

Görsel odak saptanmayan hastalar		NOKTA1	NOKTA2	NOKTA3	NOKTA4
Hortalama	R	,055	,103	,370	,030
	p	,881	,777	,293	,934
Hmax	R	,522	,706(*)	,460	,558
	p	,122	,023	,181	,093
2000 HUPF	R	-,127	,285	,042	,212
	p	,726	,425	,907	,556

Radyolojik olarak hipodens görsel odak saptanan kulakların değerlerinin korelasyonund, katsayılarının çoğunun pozitif değer taşıdığı (bir değer hariç), histogram ve dört nokta dansitometri değerleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmektedir. En yüksek korelasyon 2000 HUPF ile Nokta 1 arasında ve yüksek derecededir (R:0.79) ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,01; Tablo 28).

Tablo 28. Görsel odak saptanan olguların dansitometrik parametreleri arasındaki korelasyon (Hortalama: histogram ortalama, Hmax: histogram maksimum değeri, 2000 HUPF: 2000 HU piksel frekansı)

		NOKTA1	NOKTA2	NOKTA3	NOKTA4
Hortalama	R	,551	,524	,571	,071
	p	,157	,183	,139	,867
Hmax	R	,647	,143	-,429	-,071
	p	,083	,736	,289	,867
2000 HUPF	R	,795(*)	,563	,455	,335
	p	,018	,146	,257	,417

Histogram değerlerinin dört nokta dansitometri değerleri ile olan korelasyonu incelendiğinde; katsayılarının tümünün pozitif değer taşıdığı, histogram ve dört nokta dansitometri değerleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmektedir. En yüksek korelasyon Hortalama ile Nokta 3 arasında olup orta derecededir (R:0,54) ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.02; Tablo 32). Diğer değerlerden Hmaksimum'un Nokta 1 ile arasında da orta derecede bir korelasyon olduğu (R:0,50) ve Nokta 2 ile arasında düşük derecede bir korelasyon olduğu (R:0,47) saptanmıştır ve bu bulgular da istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla p=0.03 ve p=0.049; Tablo 32).

Tablo 29. Histogram ile dört nokta dansitometri değerleri arasındaki korelasyon (Hortalama: histogram ortalama, Hmax: histogram maksimum değeri, 2000 HUPF: 2000 HU piksel frekansı)

		NOKTA1	NOKTA2	NOKTA3	NOKTA4
Hortalama	R	,156	,203	,542(*)	,040
	p	,537	,418	,020	,874
Hmax	R	,506(*)	,471(*)	,198	,307
	p	,032	,049	,432	,215
2000 HUPF	R	,332	,301	,307	,280
	p	,179	,224	,216	,261

Dansitometrik parametrelerin 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz ve dört frekans ortalamaları için kemik yolu iletimi işitme eşikleri ile olan korelasyonu incelendiğinde; dört nokta dansitometrisi değerlerinden Nokta 1'in katsayılarının tümünün negatif değer taşıdığı, yani dansitometri ile kemik yolu iletimi işitme eşikleri arasında negatif bir korelasyon olduğu görülmektedir. En yüksek korelasyon Nokta 1 ile 2 kHz kemik yolu eşik değerleri arasında ve düşük derecededir (R:0.36) ve istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.13; Tablo 29). Hortalama, Hmax, 2000 HUPF, Nokta 2, Nokta 3 ve Nokta 4 değerlerinin ise kemik yolu iletimi işitme eşikleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 30. Dansitometrik parametreleri ile kemik yolu işitme eşikleri arasındaki frekansa göre korelasyon (Hortalama: histogram ortalama, Hmax: histogram maksimum değeri, 2000 HUPF: 2000 HU piksel frekansı)

		KEMİK YOLU 0.5 kHz	KEMİK YOLU 1 kHz	KEMİK YOLU 2 kHz	KEMİK YOLU 4 kHz	Kemik Yolu 0.5-1-2 kHz Saf ses ortalaması	Kemik Yolu 1-2-4 kHz Saf ses ortalaması
Hortalama	R	-,042	,292	,296	,087	,344	,300
	p	,869	,240	,234	,733	,162	,226
Hmax	R	-,339	-,156	-,269	-,164	-,252	-,195
	p	,169	,537	,281	,515	,314	,438
2000 HUPF	R	,205	,272	,064	-,044	,307	,196
	p	,414	,276	,800	,863	,216	,436
NOKTA1	R	-,145	-,018	-,366	-,303	-,229	-,331
	p	,567	,944	,135	,221	,361	,180
NOKTA2	R	-,121	,116	,143	-,035	,119	,065
	p	,633	,648	,571	,889	,637	,797
NOKTA3	R	-,298	-,076	,112	-,077	-,061	-,025
	p	,231	,766	,657	,761	,809	,922
NOKTA4	R	-,045	,006	,153	,104	,055	,170
	p	,859	,980	,546	,680	,828	,500

Dansitometrik parametrelerin 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz ve dört frekans ortalamaları için hava yolu işitme eşikleri ve hava – kemik aralığı ile olan korelasyonu incelendiğinde; dört nokta dansitometrisi değerlerinden Nokta 1’in katsayılarının tümünün negatif değer taşıdığı, yani dansitometri ile hava yolu iletimi işitme eşikleri, hava kemik aralığı, saf ses ortalamaları arasında da negatif bir korelasyon olduğu görülmektedir. En yüksek korelasyon Nokta 1 ile 2 kHz hava yolu eşik değerleri arasında olup ve orta derecede bir korelasyondur (R:0.55), bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.016; Tablo 30). Hava kemik aralığı ve saf ses ortalamaları ile dansitometrik değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 31. Dansitometrik parametreleri ile hava yolu işitme eşikleri ve hava – kemik aralığı arasındaki frekansa bağlı korelasyon (Hortalama: histogram ortalama, Hmax: histogram maksimum değeri, 2000 HUPF: 2000 HU piksel frekansı, GAP: hava kemik aralığı)

		Hava yolu 0.5 kHz	Hava yolu 1 kHz	Hava yolu 2 kHz	Hava yolu 4 kHz	GAP 0.5 kHz	GAP 1 kHz	GAP 2 kHz	GAP 4 kHz	Hava Yolu Saf ses ortalaması 0.5-1-2 kHz	Hava Yolu Saf ses ortalaması 1-2-4 kHz
Hortalama	R	,133	-,042	,323	,376	,119	-,371	,121	-,007	,135	,142
	p	,600	,869	,192	,124	,637	,130	,633	,977	,594	,575
Hmax	R	-,254	-,291	-,270	,025	-,032	-,285	,015	-,196	-,316	-,310
	p	,309	,241	,278	,921	,898	,251	,953	,435	,202	,211
2000 HUPF	R	,100	,039	,075	,330	-,093	-,319	,038	,230	,047	,093
	p	,693	,878	,766	,182	,715	,198	,880	,359	,854	,713
NOKTA1	R	-,328	-,297	-,558(*)	-,297	-,248	-,314	-,421	-,245	-,462	-,452
	p	,183	,231	,016	,232	,321	,204	,082	,327	,053	,059
NOKTA2	R	,003	,097	,058	,288	,201	-,021	,225	,284	,060	,145
	p	,990	,700	,818	,246	,424	,934	,370	,253	,813	,567
NOKTA3	R	-,197	-,008	,050	,148	,140	,071	,089	,090	-,049	,038
	p	,434	,974	,844	,559	,579	,779	,725	,722	,848	,880
NOKTA4	R	-,174	,258	,180	,242	-,140	,223	,076	,129	,118	,189
	p	,491	,302	,475	,333	,579	,374	,763	,610	,641	,452

Dansitometrik parametrelerin idrar DPD oranı değerleri ile olan korelasyonu incelendiğinde; katsayılarının çoğunun negatif değer taşıdığı, yani dansitometri ile DPD oranı değerleri arasında negatif bir korelasyon olduğu görülmektedir. En yüksek korelasyon Nokta 2 ile ikinci idrar DPD oranı arasında olup her iki değer arasında düşük bir korelasyon olduğu saptanmıştır (R:0.30) ve istatistiksel olarak anlamlı değildir(p=0.3; Tablo 31). Hortalama, Hmax, 2000 HUPF, Nokta 2, Nokta 3 ve Nokta 4 değerlerinin ise idrar DPD oranı değerleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 32. Dansitometrik parametreler ile hasta grubundaki idrar DPD oranı değerleri arasındaki korelasyon (Hortalama: histogram ortalama, Hmax: histogram maksimum değeri, 2000 HUPF: 2000 HU piksel frekansı)

		DPD Oranı İlk İdrar	DPD Oranı İkinci İdrar
Hortalama	R	-,035	,014
	p	,914	,966
Hmax	R	-,021	-,105
	p	,948	,746
2000 HUPF	R	,168	,266
	p	,602	,404
NOKTA1	R	,049	-,014
	p	,880	,966
NOKTA2	R	-,231	-,301
	p	,471	,342
NOKTA3	R	-,161	-,224
	p	,618	,484
NOKTA4	R	-,203	-,231
	p	,527	,471

İlk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı değerlerinin 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz ve dört frekans ortalamaları için kemik yolu ve hava yolu işitme eşikleri, hava- kemik aralığı ortalaması ile olan korelasyonu incelendiğinde; katsayıları pozitif olması nedeniyle iki değer arasında pozitif korelasyon bulunduğu saptanmıştır. En yüksek korelasyon ikinci idrar DPD oranı ortalama değeri ile hava yolu 0.5 kHz işitme eşiği düzeyi arasında saptanmıştır ve bu korelasyon orta derecede olup (R:0.65), istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,02; Tablo 33). Hava yolu 0.5 kHz işitme eşiği düzeyi ile ilk idrar DPD oranı değeri arasında orta derecede bir korelasyon saptanmıştır (R:0,55) ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.059). İdrar DPD oranı değerleri ile kemik ve hava yolu saf ses ortalamaları, kemik yolu işitme eşikleri, hava kemik aralığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Tablo 33. İlk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı değerlerinin 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz ve dört frekans ortalamaları için kemik yolu ve hava yolu işitme eşikleri, hava-kemik aralığı ile olan korelasyonu (GAP: hava-kemik aralığı)

		DPD Oranı İlk İdrar	DPD Oranı İkinci İdrar
Kemik Yolu 0.5 kHz	R	,200	,374
	p	,534	,231
Kemik Yolu 1 kHz	R	,268	,314
	p	,400	,320
Kemik Yolu 2 kHz	R	-,183	,068
	p	,570	,834
Kemik Yolu 4 kHz	R	-,254	-,050
	p	,425	,877
Kemik Yolu Saf Ses Ortalaması 0,5-1-2 kHz	R	,152	,314
	p	,638	,320
Kemik Yolu Saf Ses Ortalaması 1-2-4 kHz	R	,018	,218
	p	,957	,496
Hava Yolu 0.5 kHz	R	,558	,655(*)
	p	,059	,021
Hava Yolu 1 kHz	R	,427	,562
	p	,166	,057
Hava Yolu 2 kHz	R	-,131	,046
	p	,686	,887
Hava Yolu 4 kHz	R	,039	,125
	p	,903	,699
Hava Yolu Saf Ses Ortalaması 0.5-1-2 kHz	R	,279	,409
	P	,380	,187
Hava Yolu Saf Ses Ortalaması 1-2-4 kHz	R	,081	,207
	P	,803	,519
GAP 0,5 kHz	R	,356	,206
	P	,256	,520
GAP 1 kHz	R	-,053	-,021
	P	,870	,948
GAP 2 kHz	R	,205	,101
	P	,523	,756
GAP 4 kHz	R	,301	,115
	P	,342	,723

Hasta grubunda, ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı değerlerinin otoskleroz tutulumunun tek veya çift taraflı olması ile olan korelasyonu incelendiğinde katsayıların pozitif olması nedeniyle iki değer arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir. İkinci idrar DPD oranı ortalama değeri ile otoskleroz tutulumu arasında orta derecede bir korelasyon saptanmıştır ($R=0,61$) ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,03$; Tablo 34).

Tablo 34. İlk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı değerlerinin otoskleroz tutulumu ile olan korelasyonu

		DPD Oranı İlk İdrar	DPD Oranı İkinci İdrar
Otoskleroz tutulumunun tek veya çift taraflı olması	R	,465	,612(*)
	p	,128	,034
	N	12	12

İlk idrar DPD oranı özgüllük değerleri; kadın olgularda % 50, erkek olgularda %35.7 ve tüm olgularda %41.6 olarak hesaplanmıştır. İkinci idrar DPD oranı özgüllük değerleri ise kadın olgularda %60, erkek olgularda %50 ve tüm olgularda %54.1 olarak hesaplanmıştır.

İlk idrar DPD oranı duyarlılığı kadın olgularda %80, erkek olgularda %85.7 ve tüm olgularda %83.3 olarak hesaplanmıştır. İkinci idrar DPD oranı duyarlılığı ise kadın, erkek ve tüm olgularda sırası ile; %80, %71.4 ve %75 olarak bulunmuştur.

Tablo 35. İlk ve ikinci idrar DPD oranlarının duyarlılık ve özgüllük değerleri

		Özgüllük	Duyarlılık
KADIN	İlk idrar	%50	%80
	İkinci idrar	%60	%80
ERKEK	İlk idrar	%35,7	%85,7
	İkinci idrar	%50	%71,4
TOPLAM	İlk idrar	%41,6	%83,3
	İkinci idrar	%54,1	%75

Bu çalışmada BT'nin otoskleroz tanısındaki duyarlılığı kadın olgularda %40, erkek olgularda %57.1 olmak üzere; tüm olgularda %50 olarak saptanmıştır. Bununla birlikte BT ve ilk idrar DPD oranı tetkiklerinin beraberliği durumunda duyarlılık hem kadın olgularda, hem de erkek olgularda %100 olarak saptanmıştır. BT ve ikinci idrar DPD oranı tetkiklerinin beraberliğinde ise bu değerler, kadın olgularda %100 iken, erkek olgularda %71.4 ve tüm olgularda %83.3 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 36. BT ve idrar DPD oranlarının duyarlılık değerleri

DUYARLILIK	BT	İlk idrar	İlk idrar + BT	İkinci İdrar	İkinci İdrar + BT
KADIN	%40	%80	%100	%80	%100
ERKEK	%57,1	%85,7	%100	%71,4	%71,4
TOPLAM	%50	%83,3	%100	%75	%83,3

5. TARTIŞMA

Bu çalışmadaki hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve sayı olarak farklılık yoktur ve her iki grup istatistiksel olarak benzerdir; bu benzerlik kontrol ve hasta grubunun homojen olduğunu göstermektedir. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamasının 37.1 olması, otosklerozun en sık 30-59 yaşlar arasında görülmesi ile uyumludur.

Hasta grubu olarak odyolojik ve cerrahi olarak otoskleroz tanısı alan 12 hastanın, 18 kulağı incelenmiştir. Bu 12 hastanın 11 kulağına unilateral, 1 hasta da ise ardışık bilateral stapedotomi uygulanmıştır. Olgular preoperatif olarak elde edilen yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi görüntülerinin radyolojik olarak görsel odak pozitif ya da negatif olmasına göre gruplandırılmıştır.

Çalışmamızda 18 kulağın 8 tanesinde radyolojik değerlendirilmede görsel olarak odak saptanmıştır. Bu 8 kulağın 5 tanesinde bilateral tutulum, 3 tanesinde unilateral tutulum izlenmiştir.

5.1 Radyolojik Değerlendirme

Bir hastada radyolojik olarak bilateral hipodansite izlenmesine rağmen, odyolojik incelemeler unilateral otoskleroz ile uyumlu olup, opere edilmeyen karşı kulakta işitme normaldi. Bu nedenle bu hastanın karşı kulak odyolojik ve radyolojik verileri değerlendirilmeye alınmamıştır. Bu hastada koklear otoskleroz olduğunu ancak endosteumu henüz tutumadığı ve fenestral bölgeden uzak olması nedeniyle klink semptom vermediği düşünülmüştür.

5.1.1 Görsel Odak

Radyolojik olarak görsel odak saptanan hastalarda 2 kHz'de kemik yolu işitme eşiklerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu da literatür ile uyumlu olarak görsel olarak odak saptanacak düzeyde bir aktivite sonucunda, koklear rezervin azalmasına bağlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Radyolojik olarak görsel odak saptanmayan olguların ilk idrar DPD oranı değerlerinin, kontrol grubundaki olguların ilk idrar değerlerinden anlamlı

derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Gruptaki hastalar irdelendiğinde bilateral tutulumlu hastaların çoğunda, BT’de görsel olarak saptanabilir odak olmadığı görülmektedir. Lagleyre ve arkadaşlarının 200 olguluk serisinde, BT duyarlılığını %95.1 olarak saptamışlardır [58]. Kiyomizu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise cerrahi olarak otoskleroz olduğu kanıtlamış 82 olgunun %39’unda BT bulgusu saptanmamıştır [59]. Naumann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 olgunun %74’ünde radyolojik olarak görsel odak saptanırken, BT’nin duyarlılığı %85 olarak hesaplanmıştır [60]. Güneri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, olguların %58’inde demineralizasyon odakları izlenmiştir [47]. Çalışmamızda ise BT’nin duyarlılığı %50 olarak hesaplanmıştır. Buradan yola çıkarak yapılan özgüllük ve duyarlılık çalışmaları ile BT değerlendirmesine, idrar DPD düzeyi eklendiğinde, iki testin toplam duyarlılığın %100 olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgularla, BT’de görsel odak saptanmaması otik kapsül metabolizma hızının az olması anlamına gelmediği, BT de odak saptanmasa da idrar DPD düzeylerinde artış olması otoskleroz tanısını desteklediği ve BT tetkikin duyarlılığının DPD düzeylerinin eklenmesi ile arttığı görüşüne varılmıştır. Bu çalışmada BT ve ilk idrar DPD oranı değerleri birlikte değerlendirildiğinde yalancı negatiflik saptanmamış olup, duyarlılık %100 olarak hesaplanmıştır. İlk idrar DPD oranı düzeyi otosklerozda bir belirteç olarak kullanılabileceği ve BT’nin duyarlılığını arttırdığı kanaatine varılmıştır. Radyolojik olarak görsel odak saptanmayan grup içinde bilateral tutulumlu olguların ve bilateral kohlear+stapedial tutulumu olan olgunun bulunması da bu görüşü desteklemektedir.

Radyolojik incelemede görsel olarak odak saptanmayan grupta yer alan unilateral ve bilateral tutulumu olan hastaların idrar DPD oranı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığının saptanmasında, bilateral tutulumu olan olgularda radyolojik olarak görsel odak saptanmasa da otik kapsül metabolik yıkım hızının arttığını göstermektedir.

5.1.2 Histogram ve Dört Nokta Dansitometri

Histogram ile dört nokta dansitometri değerleri arasındaki korelasyon ve dansitometrik parametrelerin görsel odak değerlendirmesi ile olan korelasyonu

ve incelendiğinde; histogram ve dört nokta dansitometri değerleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmektedir. Hortalama ile Nokta 3, Hmaksimum ile Nokta 1 ve Nokta 2 arasında orta derecede ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Görsel odak saptanmayan olgularda ise Hmaksimum değerinin sadece Nokta 2 ile korelasyon gösterdiği akılda tutulmalıdır. Radyolojik olarak görsel odak saptanan ve saptanmayan kulakların değerlerinin korelasyonunda ise katsayıların çoğunun pozitif değer taşıdığı (bir değer hariç), histogram ve dört nokta dansitometri değerleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmektedir. Görsel odak saptanmayanlarda Hmaksimum ile Nokta 2 arasında orta derecede ve anlamlı bir korelasyon olup, görsel odak saptananlarda ise 2000 HUPF ile Nokta 1 arasında yüksek derecede ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Görsel odak saptanmayan olgularda Hmaksimum ve Nokta 2 değerleri, tanı açısından anlamlı olabileceği düşünülmüştür. Görsel odak saptanan olgularda ise 2000 HUPF değerindeki azalma ile beraber, eğer görsel olarak saptanan odak, Nokta 1 lokalizasyonunda değilse ve Nokta 1'in de dansitesinde azalma saptanması durumunda ikinci bir odak olduğu kanaatine varılabilir. Bu bulgular ile görsel odak saptansın ya da saptanmasın histogram ve dört nokta dansitometri değerlendirmelerinin parametreleri arasında tutarlılık olduğunu, histogramda otoskleroz mevcudiyeti hakkında bilgi sahibi olunurken, dört nokta dansitometrisinde ise odağın lokalizasyonu hakkında da bilgi edinebildiği sonucuna ulaşılmıştır.

Dört Nokta Dansitometri yöntemi ile kemik yolu ve hava yolu iletimi işitme eşikleri arasında negatif bir korelasyon olduğunun saptanması ve Nokta 1 ile 2 kHz hava yolu eşikleri arasında orta derecede ve anlamlı bir korelasyon varlığı; Nokta 1 değeri azaldıkça, 2 kHz'de hava yolu eşik değerinin yükseldiğini yani iletim tipi işitme kaybının artmakta olduğunu göstermektedir.

Güneri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, dört nokta dansitometri yöntemi ile elde edilen 1., 2., 3. ve 4. noktaların dansitometrik değerlerinin kontrol grubu ve diğer iki grup kulaklara göre daha yüksek olduğu saptanmış ve dört Nokta Dansitometri değerinin en yüksek derecede korelasyon gösterdiği işitme frekansının işitme kaybının topografisi ile uyumlu olduğu sonucuna varılmıştır [47]. Çalışmamızda Nokta 1 ile 2 kHz kemik ve hava yolu eşikleri

arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu korelasyon 2 kHz hava yolu eşikleri için istatistiksel olarak anlamlı olup, Nokta 1'in lokalizasyonunun orta tura denk gelmesi nedeniyle de 2 kHz ile tonotopik olarak uyumludur. Dört nokta dansitometrisindeki diğer noktalarda bir korelasyon saptanmaması hasta sayısının az olması nedeniyle olduğu düşünülmüştür.

5.2 İdrar Deoksipiridinolin (DPD)

Ipach ve ark.larının yaptıkları çalışmada osteogenesis imperfecta tanısı alan 27 hastanın altısında idrar DPD oranı normal sınırların üzerinde tespit edilmiştir. Altı hastanın idrar DPD oranı ortalamaları 31.3 ± 32.9 nmoL/mmoL olarak saptanırken, değer aralığı ise 7.5 - 96.0 nmoL/mmoL olarak saptanmıştır [61]. Braga ve ark.larının yaptıkları çalışmada ise osteogenesis imperfect tanısı almış 77 hastanın idrar DPD oranı ortalamaları 8.0 ± 8.9 nmoL/mmoL olarak saptanırken, kontrol grubunda ise (55 hasta) idrar DPD oranı ortalamaları 3.8 ± 2.1 nmoL/mmoL olarak saptanmıştır. Kontrol ve hasta grupları arasında saptanan bu fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$) [62].

Woitge ve ark.larının yaptıkları çalışmada Paget tanısı almış 20 hastanın 15'inde idrar DPD oranı ortalamalarının normal değerlerin üzerinde olduğu görülmüş ve ortalama değer 15.8 ± 10 nmoL/mmoL olarak saptanmıştır [63]. Kraenzlin ve ark.larının yaptıkları çalışmada ise sağlıklı 319 kişiden oluşturulan kontrol grubu ve metabolik kemik hastalığı olan 397 olgudan oluşturulan çalışma grubu değerlendirilmiştir. Çalışma grubundaki 397 olgunun 175'ini post menopozal kadın hastalar, 176'sını osteoporoz tanılı erkek hastalar, 19'unu hipertiroidisi olan hastalar, 17'sini hiperparatiroidisi olan hastalar ve 10'unu Paget tanısı almış hastalar oluşturmaktadır. İdrar DPD oranı ortalamaları postmenopozal osteoporoz tanılı kadın hastalarda 14.7 ± 5.7 nmoL/mmoL, osteoporoz tanılı erkek hastalarda 12.2 ± 5.1 nmoL/mmoL, primer hipertiroidi tanılı hastalarda 26.5 ± 15.4 nmoL/mmoL, primer hiperparatiroidisi olan hastalarda 13.4 ± 4.3 nmoL/mmoL ve Paget tanılı hastalarda 25.1 ± 9.3 nmoL/mmoL olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise sağlıklı premenopozal kadın hastaların idrar DPD oranı ortalama değerleri 9.3 ± 2.4 nmoL/mmoL,

sağlıklı erkek hastaların değerleri 9.5 ± 3.6 nmoL/mmoL, sağlıklı çocuk hastaların 81 ± 63 nmoL/mmoL olduğu hesaplanmıştır [64].

Çalışmamızda ise hasta grubunun idrar DPD oranı ortalama değerleri ilk idrarda 8.56 ± 4.55 nmoL/mmoL, ikinci idrarda 8.12 ± 3.86 nmoL/mmoL olarak, kontrol grubunun idrar DPD oranı ortalama değerleri ilk idrarda 6.35 ± 1.49 nmoL/mmoL, ikinci idrarda 6.57 ± 1.7 nmoL/mmoL olarak saptanmıştır. Bu değerlerin otoskleroz tanılı hastalarda diğer metabolik kemik hastalıklarına kıyasla daha düşük değerlerde olduğu görülmüştür. Kontrol grubu değerlerinin de Kraenzlin ve ark.larının 319 kişiden oluşan kontrol grubuna göre daha düşük değerlerde olduğu saptanmıştır.

Hasta grubunda ilk idrar DPD oranları, ikinci idrar DPD oranlarına göre daha yüksek olduğu görülmüş olup, bu da diurnal varyasyon nedeniyle otoskleroz tutulumunun değerlendirilmesi için testin daha duyarlı olduğu görüşünü destekler ancak ilk ve ikinci idrar DPD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Hormonal aktivitenin fazla olması nedeniyle kadın hastalarda DPD oranının yüksek bulunmasını ön görülmüştü ancak kadınlarda sadece ilk idrar DPD oranı ortalama değeri erkeklerden anlamlı derecede daha yüksek olarak saptanmıştır ($p=0,04$). Bu bulgu otosklerozun kadınlarda daha sık görüldüğünü desteklemektedir; bunun yanı sıra kontrol grubundaki kadınların bir kısmında histolojik otoskleroz bulunabileceğini de düşündürmektedir. Kadınlarda hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmemiş olması da kontrol grubu içinde histolojik otosklerozlu kadınların bulunduğu görüşünü desteklemektedir. Hasta kadınlar ile hasta erkekler arasında ya da kontrol grubundaki kadın ve erkekler arasında idrar DPD düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmaması, gruplardaki kişi sayısının az olması nedeniyle olduğu düşünülmüştür. Olguların değerleri incelendiğinde hasta grubundaki kadınların idrar DPD oranı değerleri erkeklerden daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu bulgular irdelendiğinde, beş kadının üçünde bilateral tutulum bulunması nedeniyle ilk idrar DPD düzeyinin cinsiyetten ziyade bilateral otoskleroz tutulumu nedeniyle yüksek olduğu düşünülmüştür. Zira, ilk ve ikinci idrarda

bakılan DPD oranı ortalama değerlerine göre bilateral tutulumu olan olgularda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olarak saptanmıştır. Kadın hastalarda bilateral otoskleroz varlığında da, ilk idrarda bakılan DPD oranı değerinin yükseldiğinin belirlenmesi de bilateral hastalarda otik kapsülde metabolizmanın daha hızlandığını düşündürmektedir.

Yani; kadın ve bilateral tutulumlu hastalarda artan idrar DPD oranı değerleri hastalığın yaygınlığını gösteren bir belirteç olarak kullanılabilir. Ancak DPD oranı değerlerindeki artışın cinsiyetten bağımsız olarak otoskleroz tutulumu ile daha kuvvetli bir ilişki içinde olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, erkek hastaların idrar DPD oranlarının, otoskleroz tutulumuna göre yapılan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı veri elde edilememesi nedeniyle hasta sayısının arttırılması sonrasında bilateral otoskleroz tutulumlu hastalarda idrar DPD oranı değerlerinin yüksek çıkması n görülmektedir.

Stapedial hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki idrar DPD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamaması ve koklear+stapedial hasta grubunda ise hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamasına rağmen koklear+stapedial tutulumu olan hastaların hem ilk hem de ikinci idrarda DPD oranı ortalama değerlerinin diğer gruplardaki olgulardan yaklaşık 2 kat kadar yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu olguların ikisinde de her iki kulakta otoskleroz bulunması nedeniyle yaygın hastalık varlığında otik kapsül metabolizmasının hızlandığına işaret ettiği düşünülmüştür.

Bilateral tutulumu olan hasta grubundaki ilk ve ikinci idrar DPD oranı değerleri kontrol grubundaki değerlerden yüksektir ve aralarındaki istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p:0.04$ ve $p:0.02$). Hasta sayısının az olması nedeniyle unilateral otosklerozlu hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Bilateral otosklerozlu olguların DPD oranı değerleri, kontrol grubuna göre özellikle kadın hastaların ilk idrarlarında anlamlı derecede yüksek çıktığı, erkek hastaların idrarlarında ise bilateral otosklerozlu olgularda istatistiksel olarak fark çıkmasa da daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmüştür. Bu bulgular da

idrar DPD oranı düzeylerinin cinsiyette ziyade otoskleroz tutulum ile ilişkili olduğunu, bilateral tutulumda artacağını desteklemektedir.

Unilateral ve bilateral otosklerotik tutulum gösteren olguları içeren grupların birbirleriyle ve kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalarında DPD değerlerinin tüm gruplar arasında anlamlı derecede bir grup haricinde (unilateral tutulumlu olguların kontrol grubu ile karşılaştırılması) bilateral tutulumu olan olguların ikinci idrar DPD oranı ortalamasının farklı olduğunun bilinmesi ve unilateral tutulumu olan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunun belirlenmesi de bilateral otoskleroz varlığında otik kapsül metabolizmasının hızlandığını desteklemektedir.

Hasta grubunda, ilk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı değerlerinin otoskleroz tutulumunun unilateral veya bilateral olması ile olan korelasyonu incelendiğinde; ikinci idrar DPD oranı ortalama değeri ile otoskleroz tutulumunun bilateral olması arasında anlamlı ve orta derecede pozitif bir korelasyon bulunduğu saptanmıştır. Bilateral otosklerozlu olgularda ilk DPD oranı ortalaması, ikinci idrardaki düzeyden daha yüksek bulunmasına rağmen ilk ve ikinci idrar örnekleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.73$). Ancak bilateral tutulum gösteren olgularda ikinci idrar DPD oranı ortalama değerleri, unilateral ve kontrol grubundan daha yüksektir. Bu bulgularla ikinci idrar DPD oranı değerlerinin, bilateral otosklerozlu olguları saptamada kullanılması açısından daha yararlı olacağını düşündürmektedir ancak BT ile idrar DPD oranı değerlerinin beraber duyarlılığının hesaplanmasında ilk idrar değerleri ile %100 bir duyarlılık olduğu hesaplanmıştır. Bu nedenle otosklerozlu olgularda, ilk idrar DPD değerinin kullanılması gerektiği ve daha yüksek hasta sayıları ile çalışmanın tekrarlanması sonucunda ikinci idrar DPD düzeyinin de benzer duyarlılıkta bulunacağı sonucuna ulaşılmıştır.

İlk ve ikinci idrarda bakılan DPD oranı değerlerinin 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz ve dört frekans ortalamaları için kemik yolu ve hava yolu işitme eşikleri ve hava – kemik aralığı ile olan korelasyonu incelendiğinde; ikinci idrar DPD oranı ortalama değeri ile 0,5 kHz hava yolu eşikleri arasında anlamlı ve orta derecede pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır.

Yani, ikinci idrarda bakılan DPD oranı deęerleri arttıķķa, 0,5 kHz hava yolu iřitme eřik deęerleri de yůkselir ve bu da hastanın iletim tipi iřitme kaybında artıř olduęu anlamına gelir. Hastalık tutulumunda artıř oldukķa, artan iřitme kaybı deęerlerinin idrar DPD dűzeyine yansıyacaęı ve bűylelikle hastaların takip sűreçlerinde, medikal tedavi sırasında yanıt dűzeyini belirlemede kullanılacak bir belirteç olduęu kanaatine varılmıřtır.

İdrar DPD oranının ilk idrar űrneęinde űlçűlmesinin cinsiyetten baęımsız olarak duyarlılıęının daha fazla olduęu tespit edilmiřtir. Bu çalıřmada idrar DPD dűzeyleri BT incelemesi ile beraber deęerlendirildięinde ise otoskleroz tanısında altın standart olarak gűrűlen BT'nin duyarlılıęını cinsiyetten baęımsız olarak %50'den %100 e yůkselttięi gűrűlműřtűr. Bu çalıřmada; idrar DPD oranı otoskleroz tanısının desteklenmesinde, hastaların takip ve tedavi sűrecinde, hastaların tedaviye yanıtının deęerlendirilmesinde (medikal tedavi) non invaziv olarak kullanılabilen bir belirteç olduęu saptanmıřtır.

6. SONUÇ

1. Radyolojik olarak görsel odak saptanan hastalarda, 2 kHz'de kemik yolu işitme eşiklerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu da görsel olarak odak saptanacak düzeyde bir aktivite olmasının, koklear rezervin azalmasına bağlı olduğu sonucuna varılmıştır.
2. Hasta grubundaki tüm olguların ve kontrol grubundaki tüm olguların ilk ile ikinci idrarda bakılan DPD oranı ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak hasta sayısı artırıldığında hasta grubundaki idrar DPD oranı değerlerinin yüksek çıkması beklenilmektedir.
3. Radyolojik olarak görsel odak saptanan ya da saptanmayan olgularda idrar DPD oranı, bilateral otosklerozlu hastalarda daha yüksek olarak saptanmıştır. İdrar DPD oranı değerlerinin cinsiyetten ziyade, otoskleroz tutulumu ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ancak hasta sayısı artırıldığında cinsiyet ile de ilişkisinin saptanabileceği düşünülmektedir.
4. Radyolojik olarak görsel odak saptanmayan olguların ilk idrar DPD oranı değerlerinin, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. BT ile idrar DPD oranı değerlendirmesinin beraber yapıldığında, duyarlılığının %100 olduğu tespit edilmiştir.
5. BT'de görsel odak saptanmamasının, otik kapsül metabolizma hızının az olması anlamına gelmediği, BT'de odak saptanmasa da idrar DPD düzeylerinde artış olmasının otoskleroz tanısını desteklediği, ayrıca BT tetkikinin duyarlılığının DPD düzeylerinin eklenmesi ile arttığı sonucuna ulaşılmıştır.
6. Dört nokta dansitometri değerlerinden Nokta 1 ile 2 kHz hava yolu işitme eşiği arasında korelasyon saptanmıştır. Bu korelasyon 2 kHz hava yolu eşikleri için istatistiksel olarak anlamlı olup, Nokta 1'in lokalizasyonunun orta tura denk gelmesi nedeniyle de 2 kHz ile tonotopik olarak uyumludur. Dört nokta dansitometrisindeki diğer noktalarda bir korelasyon saptanmamasının hasta sayısının az olması nedeniyle olduğu düşünülmüştür.

7. Histogram ve dört nokta dansitometri yöntemlerinin sonuçlarının tutarlı olduğu ve görsel odak saptanmayan olgularda maksimum histogram değerinin otoskleroz tanısında fayda sağlayacağı ve Nokta 2 ile saptanan ilişkisi sayesinde topografik lokalizasyon ve olası etkileneceği frekanslar hakkında bilgi sahibi olunabileceği kanaatine varılmıştır.

8. Koklear komponenti olan otoskleroz hastalarında idrar DPD oranı değerlerinin yüksek saptanmasına rağmen hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel analizi yapılamamıştır. Hasta sayısının yeterli olduğu çalışmalarda koklear komponenti de olan hastalarda idrar DPD oranı değerlerinin anlamlı olarak yüksek çıkacağı düşünülmektedir.

9. Bu çalışmada idrar DPD oranı değerlerinin, BT değerlendirmesinin duyarlılığını %50'den %100 e arttırdığı görülmüştür.

10. İdrar DPD oranı değerlendirmesi, günümüzde tanısı ancak cerrahi ile doğrulanan, takiplerinde metabolik aktivitesini değerlendirmede BT dışında kullanılabilecek bir tetkiki olmayan otoskleroz hastalığının tanısında ve takibinde; non invaziv, hızlı, düşük maliyetle yapılabilen bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Chole, R.A. and M. McKenna, *Pathophysiology of otosclerosis*. Otol Neurotol, 2001. 22(2): p. 249-57.
2. Menger, D.J. and R.A. Tange, *The aetiology of otosclerosis: a review of the literature*. Clin Otolaryngol Allied Sci, 2003. 28(2): p. 112-20.
3. Rubinacci, A., et al., *Total and free deoxypyridinoline after acute osteoclast activity inhibition*. Clin Chem, 1999. 45(9): p. 1510-6.
4. Seibel, M.J., *Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability*. Clin Biochem Rev, 2005. 26(4): p. 97-122.
5. Bowden, R.E.M., *Congenital Conductive Deafness: Development of the Middle and External Ear in Man*. J R Soc Med 1977. 70(November): p. 807-815.
6. Yetişer, S., *Embriyoloji, patoloji ve histoloji*, in *Otoskleroz; Güncel tanı ve tedavi yaklaşımları*, S. Yetişer, Editor. 2014, Ege Reklam Basım Sanatları San.: İstanbul. p. 81-82.
7. Milroy, C.M. and L. Michaels, *Pathology of the otic capsule*. J Laryngol Otol, 1990. 104(2): p. 83-90.
8. Çelik Onur, Ö.O.N., *Otoskleroz*, in *Otoloji ve Nöro-Otoloji*, Ç. Onur, Editor. 2013, Elit Offset Matbaacılık Ambalaj San.: İstanbul. p. 431-449.
9. Guneri, E.A., *Kulağın Embriyolojisi ve Doğumsal Hastalıkları*, in *Otoloji ve Nöro-Otoloji*, Ç. Onur, Editor. 2013, Elit Offset Matbaacılık Ambalaj San.: İstanbul. p. 15-20.
10. Aina, G.J., *Developmental Anatomy of the Temporal Bone And Skull Base*, in *Glasscock-Shambaugh Surgery of The Ear*, M.L.B. Gulya Julianna Aina, Poe Dennis S, Editor. 2010, People's Medical Publishing House -USA: China
11. Thys, M. and G. Van Camp, *Genetics of otosclerosis*. Otol Neurotol, 2009. 30(8): p. 1021-32.
12. Santaolalla-Montoya, F., et al., *Principles of cranial base ossification in humans and rats*. Acta Otolaryngol, 2012. 132(4): p. 349-54.
13. F. Declau, M.V.S., *Prevalence of Otosclerosis in an Unselected Series of Temporal Bones*. Otology & Neurotology, 2001. 22: p. 596–602.
14. Jr., L.F., *Histopathology of otosclerosis*. Otolaryngol Clin North Am, 1993. 26: p. 335-352.
15. Guneri, E.A., *Otosklerozda Koklear Kapsülün Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi ile İncelenmesi ve Dansitometrik Değişikliklerin Sensorinöral İşitme Kaybı İle İlişkisi*, in *Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı*. 1994, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi: İzmir. p. 5-8.
16. Karosi, T. and I. Sziklai, *Etiopathogenesis of otosclerosis*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2010. 267(9): p. 1337-49.
17. Bloch, S.L. and M.S. Sorensen, *Three-dimensional reconstruction of the otosclerotic focus*. Acta Otolaryngol, 2010. 130(4): p. 429-34.
18. Arnold, W., *Some remarks on the histopathology of otosclerosis*. Adv Otorhinolaryngol, 2007. 65: p. 25-30.
19. Moumoulidis, I., et al., *A review on the genetics of otosclerosis*. Clin Otolaryngol, 2007. 32(4): p. 239-47.

20. Yetişer, S., *Epidemiyoloji ve Etyoloji*, in *Otoskleroz; Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları*, S. Yetişer, Editor. 2014, Ege Reklam Basım Sanatları San.: İstanbul. p. 61-81.
21. Cenk, E.M., *Juvenil Otoskleroz*. Türkiye Klinikleri J.E.N.T-Special Topics, 2009. 2(3): p. 29-32.
22. Fowler, E.P., *Otosclerosis in identical twins. A study of 40 pairs*. Arch Otolaryngol, 1966. 83(4): p. 324-8.
23. Larsson, A., *Otosclerosis. A genetic and clinical study*. Acta Otolaryngol Suppl, 1960. 154: p. 1-86.
24. Morrison, A.W. and S.E. Bunday, *The inheritance of otosclerosis*. J Laryngol Otol, 1970. 84(9): p. 921-32.
25. McKenna, M.J., et al., *Association of COL1A1 and otosclerosis: evidence for a shared genetic etiology with mild osteogenesis imperfecta*. Am J Otol, 1998. 19(5): p. 604-10.
26. Niedermeyer, H.P., et al., *Measles virus and otosclerosis*. Adv Otorhinolaryngol, 2007. 65: p. 86-92.
27. Thomas, J.P., A. Minovi, and S. Dazert, *Current aspects of etiology, diagnosis and therapy of otosclerosis*. Otolaryngol Pol, 2011. 65(3): p. 162-70.
28. Grayeli, A.B., et al., *No evidence of measles virus in stapes samples from patients with otosclerosis*. J Clin Microbiol, 2000. 38(7): p. 2655-60.
29. Garenne, M., *Sex differences in measles mortality: a world review*. Int J Epidemiol, 1994. 23(3): p. 632-42.
30. Niedermeyer, H., et al., *Evidence of measles virus RNA in otosclerotic tissue*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 1994. 56(3): p. 130-2.
31. Bloch, S.L., *On the biology of the bony otic capsule and the pathogenesis of otosclerosis*. Dan Med Journal, 2012. 59(10): p. B4524.
32. Nakagawa, N., et al., *RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis*. Biochem Biophys Res Commun, 1998. 253(2): p. 395-400.
33. Karosi, T., et al., *Osteoprotegerin expression and sensitivity in otosclerosis with different histological activity*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2011. 268(3): p. 357-65.
34. Liktov, B., et al., *Perspectives of pharmacological treatment in otosclerosis*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013. 270(3): p. 793-804.
35. Schrauwen, I. and G. Van Camp, *The etiology of otosclerosis: a combination of genes and environment*. Laryngoscope, 2010. 120(6): p. 1195-202.
36. Yoo, T.J., *Etiopathogenesis of otosclerosis: a hypothesis*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1984. 93(1 Pt 1): p. 28-33.
37. Niedermeyer, H.P. and W. Arnold, *Etiopathogenesis of otosclerosis*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2002. 64(2): p. 114-9.
38. Horner, K.C., *The effect of sex hormones on bone metabolism of the otic capsule--an overview*. Hear Res, 2009. 252(1-2): p. 56-60.
39. Ülkü, T., *Otosklerozun Fizyopatolojisi*. Türkiye Klinikleri J.E.N.T-Special Topics, 2009. 2(3): p. 1-5.
40. Causse, J.R., et al., *Enzymology of otospongiosis and NaF therapy*. Am J Otol, 1980. 1(4): p. 206-14.

41. Çelik Onur, Ö.O.N., *Otoskleroz*, in *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*, Ç. Onur, Editor. 2007, Asya Tıp Kitapevi: İzmir.
42. Yetişer, S., *Klinik ve Tanı*, in *Otoskleroz; Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları*, S. Yetişer, Editor. 2014, Ege Reklam Basım Sanatları San.: İstanbul. p. 95-129.
43. Ceryan, K., Şerbetçioğlu Bülent, *Otosklerozda Odyolojik Tanı*. Türkiye Klinikleri J.E.N.T-Special Topics, 2009. 2(3): p. 12-19.
44. Onur, O., *Otosklerozda Radyolojik Tanı*. Türkiye Klinikleri J.E.N.T-Special Topics, 2009. 2(3): p. 20-23.
45. Shin, Y.J., et al., *Sensorineural hearing loss and otosclerosis: a clinical and radiologic survey of 437 cases*. Acta Otolaryngol, 2001. 121(2): p. 200-4.
46. Huizing, E.H. and J.A. de Groot, *Densitometry of the cochlear capsule and correlation between bone density loss and bone conduction hearing loss in otosclerosis*. Acta Otolaryngol, 1987. 103(5-6): p. 464-8.
47. Guneri, E.A., et al., *High-resolution computed tomographic evaluation of the cochlear capsule in otosclerosis: relationship between densitometry and sensorineural hearing loss*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1996. 105(8): p. 659-64.
48. Berrettini, S., et al., *Imaging evaluation in otosclerosis: single photon emission computed tomography and computed tomography*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2010. 119(4): p. 215-24.
49. El Özlem, P.Ö., *Osteoporozda Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri*, in *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar Osteoporoz*, K.Y. Gökçe, Editor. 2010, Güneş Tıp Kitabevi. p. 55-82.
50. Seibel, M.J., *Clinical application of biochemical markers of bone turnover*. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2006. 50(4): p. 603-20.
51. Vasikaran, S.D., *Utility of biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in management of osteoporosis*. Crit Rev Clin Lab Sci, 2008. 45(2): p. 221-58.
52. Szulc P, D.P., *Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis*, in *Osteoporosis*, F.D. Marcus R, Nelson DA, Rosen CJ, Editor. 2008, Elsevier Academic press: USA. p. 1519-1545.
53. Griffiths, G.S., et al., *Evaluation of osteocalcin and pyridinium crosslinks of bone collagen as markers of bone turnover in gingival crevicular fluid during different stages of orthodontic treatment*. J Clin Periodontol, 1998. 25(6): p. 492-8.
54. Martin-de las Heras, S., A. Valenzuela, and E. Villanueva, *Deoxypyridinoline crosslinks in human dentin and estimation of age*. Int J Legal Med, 1999. 112(4): p. 222-6.
55. Anastasia, L., et al., *Chemical structure, biosynthesis and synthesis of free and glycosylated pyridinolines formed by cross-link of bone and synovium collagen*. Org Biomol Chem, 2013. 11(35): p. 5747-71.
56. Allain, T.J., et al., *Diurnal, week-to-week, and long-term variation in urine deoxypyridinoline cross-link excretion in healthy older women*. J Am Geriatr Soc, 2002. 50(11): p. 1866-70.
57. De Groot, J.A., et al., *Computed tomography of the petrous bone in otosclerosis and Meniere's disease*. Acta Otolaryngol Suppl, 1986. 434: p. 1-135.

58. Lagleyre, S., et al., *Reliability of high-resolution CT scan in diagnosis of otosclerosis*. Otol Neurotol, 2009. 30(8): p. 1152-9.
59. Kiyomizu, K., et al., *Correlation of CT analysis and audiometry in Japanese otosclerosis*. Auris Nasus Larynx, 2004. 31(2): p. 125-9.
60. Naumann, I.C., B. Porcellini, and U. Fisch, *Otosclerosis: incidence of positive findings on high-resolution computed tomography and their correlation to audiological test data*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2005. 114(9): p. 709-16.
61. Ipach, I., et al., *The influence of ibandronate treatment on bone density and biochemical bone markers in patients with osteogenesis imperfecta*. Orthop Rev (Pavia), 2012. 4(3): p. e29.
62. Braga, V., et al., *Bone turnover markers in patients with osteogenesis imperfecta*. Bone, 2004. 34(6): p. 1013-6.
63. Woitge, H.W., et al., *Short- and long-term effects of ibandronate treatment on bone turnover in Paget disease of bone*. Clin Chem, 2000. 46(5): p. 684-90.
64. Kraenzlin, M.E., et al., *Automated HPLC assay for urinary collagen cross-links: effect of age, menopause, and metabolic bone diseases*. Clin Chem, 2008. 54(9): p. 1546-53.