

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**ŞELASYON TEDAVİSİ UYGULANAN BETA TALASEMİ HASTALARINDA
İŞİTSEL VE VESTİBÜLER FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hasan DEMİR

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

ODYOLOJİ PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANI

Prof. Dr. Süleyman ÖZDEMİR

Bu tez Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TYL-2019-12237 Nolu proje ile desteklenmiştir.

ADANA-2021

KABUL VE ONAY



TEŞEKKÜR

Tez süresince otoloji ve odyolojideki engin bilgi ve birikimleri ile bana yol gösteren, eğitimim için elinden gelen her türlü fedakârlığı yapmaktan kaçınmayan, tezin yürütülmesi ve yazım aşamasında büyük emeği geçen, her sorunumda yanımda olan tez danışmanım Prof. Dr. Süleyman ÖZDEMİR'e,

Her türlü bilgi ve birikimlerinden faydalanmamı sağlayan, yeri geldiğinde hocalarım yeri geldiğinde ise ailem olan Çukurova Üniversitesi K.B.B. Anabilim Dalı'nda görevli Doç. Dr. Özgür SÜRMEİOĞLU, Doç. Dr. Muhammed DAĞKIRAN ve diğer öğretim üyelerine, Halil Avcı Duyma Engelliler Merkezinde görevli Uzm. Ody. Funda AKAR ATİK, Uzm. Ody. Nilay TEZER ve Uzm. Ody. Rasim ŞAHİN'e,

Tez süresince bilgilerini titizlik ve hassasiyetle benimle paylaşan, yol gösteren ve desteğini her zaman hissettiğim Prof. Dr. Göksel LEBLEBİSATAN'a

Eğitimim süresince her zaman yanımda olan, beni destekleyen Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı asistanlarına, hemşirelerine ve personeline,

Beraber yüksek lisans yapma fırsatı yakaladığım, gerektiğinde ailem gerektiğinde arkadaşlarım olan, bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan Ody. Sakine KOÇ, Ody. Sabahat ÇAY, Ody. Ahmet ATİLA ve Ody. Artuğ DEMİREL'e,

Bir parçası olmaktan gurur duyduğum, sevgilerini benden eksik etmeyen, bana güvenen ve beni her zaman kucaklayan Halil Avcı Duyma Engelliler Merkezi ailesine,

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için maddi imkân sağlayan Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimine katkılarından dolayı,

Tüm eğitim hayatım boyunca ellerinden gelenin fazlasını bana sağlayan, her kararında arkamda duran, beni destekleyen annem Songül DEMİR, babam Hasan DEMİR, abim Direnç DEMİR'e ve tüm arkadaşlarıma sabırları ve destekleri için çok teşekkür ediyorum.

Hasan DEMİR

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
ETİK BEYANI	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLO DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İşitme Ve İşitmenin Gerçekleşmesi.....	2
2.2. İşitme Organının Anatomisi ve Fizyolojisi.....	3
2.2.1. Dış Kulak	3
2.2.2. Orta Kulak.....	5
2.2.3. İç Kulak.....	7
2.3. Santral İşitme Yolları.....	13
2.3.1. VIII. Kranial Sinir	13
2.3.2. Koklear Nükleus.....	14
2.3.3. Süperior Olivary Kompleks.....	15
2.3.4. Lateral Lemnisküs	15
2.3.5. İnferior Kollikulus.....	16
2.3.6. Medial Genikulat Cisim	16
2.3.7. İşitsel Korteks.....	16
2.4. Vestibüler Sistem Anatomi Ve Fizyolojisi	17
2.4.1. Periferik Vestibüler Sistem.....	17
2.4.1.1. Kemik Labirent	18
2.4.1.2. Zar Labirent.....	21
2.4.1.3. Vestibüler Sinir.....	22

2.4.2. Santral Vestibüler Sistem	24
2.4.2.1. Vestibüler Çekirdekler.....	24
2.4.2.2. Serebellum.....	25
2.4.2.3. Vestibüler Sistem Nöronlarının Motor Çıkışı.....	25
2.4.2.4. Vestibüler Refleksler.....	26
2.4.2.5. Video Head Impulse Test (V-HIT)	27
2.4.2.6. Uyarılmış Vestibüler Miyojenik Potansiyeller (VEMP)	29
2.5. Talasemi	30
2.5.1. Hemoglobin yapısı.....	30
2.5.2. Talasemi Tanımı	31
2.5.3. Talasemi Epidemiyolojisi.....	31
2.5.4. Talasemi Patofizyolojisi	32
2.5.5. Talasemi Genetiği	33
2.5.6. Beta Talasemide Klinik Bulgular.....	34
2.5.6.1. Beta-Talasemi Majör (Homozigot β -Talasemi)	34
2.5.6.2. Beta-Talasemi İntermedia	35
2.5.6.3. Beta Talasemi Minör.....	35
2.5.7. Beta Talasemi Majörde Demir Birikimi.....	36
2.5.8. Demir Şelasyonu.....	36
2.5.9. Beta Talasemi Majörde Ototoksik etki	37
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	38
3.1. Çalışma Yeri.....	38
3.2. Çalışma izni ve etik kurul onayı.....	38
3.3. Bireyler.....	38
3.4. Yöntem.....	40
3.4.1. Çalışma Planı.....	40
3.4.2. Veri Toplama Yöntemi.....	40
3.4.2.1. İşitsel Verilerin toplanması.....	40
3.4.2.2. Vestibüler Verilerin Toplanması.....	41
3.5. Power Analizi.....	43

3.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	59
7. KAYNAKÇA.....	60
EKLER.....	71
EK-1.....	71
EK-2.....	72
ÖZGEÇMİŞ.....	73

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
<u>Şekil 1:</u> İnsan kokleasının ve modiolusun görünümü.....	8
<u>Şekil 2:</u> Koklea kesiti.....	9
<u>Şekil 3:</u> Korti organı kesiti, iç ve dış tüy hücreler ve destek hücreleri.....	10
<u>Şekil 4:</u> Békesy'nin tanımladığı ilerleyen dalga (travellingwave).....	12
<u>Şekil 5:</u> Hemoglobinin yapısı.....	31
<u>Şekil 6:</u> Talasemi mutasyonlarının ülkelere göre dağılımı.....	32
<u>Şekil 7:</u> G*Power 3.1.9.2. Power örneklem hesaplama ekranı.....	44

TABLO DİZİNİ

Tablo No:

Sayfa No:

<u>Tablo 1:</u> Power hesaplama tablosu.....	44
<u>Tablo 2:</u> Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş dağılımları ile aralarındaki farklılıklar.....	46
<u>Tablo 3:</u> Hasta ve kontrol grubunun timpanogram, akustif refleks, SN işitme kaybı ve C-VEMP latans asimetrisi bulguları ile aralarındaki farklılıklar.....	47
<u>Tablo 4:</u> Hasta ve kontrol grubunun sağ ve sol SSO, lateral, anterior, posterior, P1 dalga sağ (ms), N1 dalga sağ (ms) ve C-VEMP eşik sağ (dB) bulguları ile aralarındaki farklılıkların incelenmesi.....	48
<u>Tablo 5:</u> Hasta ve kontrol grubunun SSO, lateral, anterior, posterior, P1 dalga (ms), N1 dalga (ms) ve eşik (dB) bulguları ile aralarındaki farklılıkların incelenmesi.....	49
<u>Tablo 6:</u> Hasta grubunun kullandığı şelatörler, serum ferritin düzeyi (ng/ml), işitme ve vestibüler sistem değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılması.....	50
<u>Tablo 7:</u> SN işitme kayıplı hastaların timpanometrik ve odyometrik incelemeleri.....	51

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

%:	Yüzde
α:	Alfa
β:	Beta
γ:	Gama
δ:	Delta
AI:	Primer akustik bölge
All:	Sekonder akustik bölge
ABR:	Auditory Brainstem Response (İşitsel Beyinsapı Cevabı)
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
C-VEMP:	Servikal Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller
dB:	Desibel
dB HL:	Desibel Hearing Level
DFO:	Desferrioksamin
DFP:	Deferiprone
DFX:	Deferasirox
DKY:	Dış Kulak Yolu
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ENG:	Elektronistagmografi
g/dl:	Gram/Desilitre
Hb:	Hemoglobin
LARP:	Left Anterior Right Posterior
mg/L:	Miligram/Litre
ng/ml:	Nanogram/Mililitre
RALP:	Right Anterior Left Posterior
SDS:	Speech Discrimination Score (Konuşmayı Ayırt Etme Skoru)
SKM:	Sternokleidomastoid
SN:	Sensörinöral
SNİK:	Sensörinöral işitme kaybı
SRT:	Speech Reception Threshold (Konuşmayı Alma Eşiği)

SSK:	Semisirküler Kanallar
SSO:	Saf Ses Ortalaması
TEOAE:	Transient Uyarılmış Otoakustik Emisyon
V-HIT:	Video Head Impulse Test (Video Baş Savurma Testi)
VEMP:	Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller
VCR:	Vestibülokollik Refleks
VOR:	Vestibülooküler Refleks
VSR:	Vestibülospinal Refleks



ÖZET

Şelasyon Tedavisi Uygulanan Beta Talasemi Hastalarında İşitsel Ve Vestibüler Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Ülkemizde işitme kaybı ve vestibüler sistem bozuklukları her yaş grubunda görülen hastalıklardır. Bu çalışmada şelasyon tedavisi alan beta talasemi hastalarının işitsel ve vestibüler fonksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamıza 2019 Temmuz-2020 Kasım yılları arasında Çukurova Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Bölümü tarafından beta talasemi tanısıyla takip edilen, düzenli kan transfüzyonu ve şelasyon tedavisi alan hastalar (n=40) dahil edildi. Tüm testler Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji Ünitesinde uygulandı. Katılımcıların yaşı, cinsiyeti, timpanogram eğrileri, akustik refleksleri, saf ses ortalamaları, sensörinöral işitme kayıpları, iki kulakta da bulunan her semisirküler kanalın VOR kazancı, yine her iki kulağın p1-n1 dalga latansları, eşikleri ve latans asimetritleri incelendi ve istatistiksel analizi yapıldı. Tüm bu değerler kontrol grubu (n=25) ile kıyaslandı.

Çalışmamıza dahil edilen 40 hastanın (17 kadın, 23 erkek) ortalama yaşının 18,7 olduğu (median 17,5) belirlendi. İşitsel fonksiyonları değerlendirmek için saf ses ortalaması olan 0,5 kHz 1 kHz 2 kHz ve 4 kHz frekanslarının ortalaması incelendi. V-HIT ile VOR kazançları incelendi. C-VEMP testi ile dalga latansları, eşikler ve latans asimetri değerleri incelendi. Kontrol grubuyla kıyaslandığında vestibüler testler, timpanogram ve akustik refleks testlerinde anlamlı bir fark gözlenmezken, sensörinöral işitme kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Sonuç olarak; şelasyon tedavisinin vestibüler fonksiyonlar üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı bulundu. Fakat sensörinöral işitme kaybı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi. Ayrıca şelasyon tedavisi alan hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özelliklerinin işitsel ve vestibüler sisteme etkisinin olmadığı da bulundu.

Anahtar Kelimeler: Beta Talasemi, Vestibüler Fonksiyon, İşitsel Fonksiyon, Şelasyon Tedavisi, Video Head Impulse Test

ABSTRACT

Evaluation of Auditory and Vestibular Functions in Beta Thalassemia Patients Undergoing Chelation Therapy

Hearing loss and vestibular system disorders are diseases seen in all age groups in our country. The aim of this study was to evaluate the auditory and vestibular functions of beta thalassemia patients who received chelation therapy.

Patients (n = 40) who were followed up with a diagnosis of beta thalassemia by the Department of Pediatric Hematology at Çukurova University between July 2019 and November 2020 and received regular blood transfusion and chelation therapy were included in our study. All tests were applied in the Audiology Unit of Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology. Participants' age, gender, tympanogram curves, acoustic reflexes, pure tone averages, sensorineural hearing losses, VOR gain of each semicircular canal in both ears, p1-n1 wave latencies, thresholds and latency asymmetries of both ears were analyzed and statistical analysis was performed. All these values were compared with the control group (n = 25).

It was determined that the average age of 40 patients (17 females, 23 males) included in our study was 18.7 (median 17.5). In order to evaluate the auditory functions, the average of pure tone frequencies 0.5 kHz 1 kHz 2 kHz and 4 kHz were examined. VOR gains were examined with V-HIT. Wave latencies, thresholds and latency asymmetry values were examined by C-VEMP test. Compared to the control group, there was no significant difference in vestibular tests, tympanogram and acoustic reflex tests, while a statistically significant difference was found in terms of sensorineural hearing loss.

As a result; It was found that chelation therapy had no statistically significant effect on vestibular functions. However, when evaluated in terms of sensorineural hearing loss, a statistically significant difference was observed. In addition, it was found that demographic characteristics such as age and gender of the patients who received chelation therapy had no effect on the auditory and vestibular systems.

Keywords: Beta Thalassemia, Vestibular Function, Auditory Function, Chelation Therapy, Video Head Impulse Test

1. GİRİŞ

Beta talasemi, yaklaşık olarak 200 gen mutasyonunun sebep olduğu, kalıtsal özellik taşıyan bir kan hastalığı olarak bilinmektedir. Türkiye'nin de dahil olduğu tüm Akdeniz ülkelerinin etkilendiği önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) verilerine göre, dünya genelindeki taşıyıcılık oranı %5,1'dir. Ülkemizde bu oran %2,1'dir (1, 2).

Beta talasemi hastalarında kan transfüzyonu tedavisinin amacı vücudun kan yapma kapasitesinin azalması sonucu çıkan sorunların üstesinden gelmektir. Kan transfüzyonu ve hemolize bağlı vücuttaki demir yükünü azaltmak için ise şelasyon tedavisi uygulanmaktadır. Şelasyon tedavisinin amacı vücuttaki demir yükünü azaltarak vücudu komplikasyonlardan korumaktır (3).

Cohen ve ark. (4) tarafından yapılan bir çalışmada desferrioksamini (DFO) yüksek dozları sonucu işitmeyi etkilediği ve sensörinöral işitme kaybına sebep olduğu öne sürülmüştür. DFO'ye göre daha az yan etkiye sahip deferiprone (DFP) ve deferasirox (DFX) gibi birçok ajan piyasaya sürülmüştür (5).

Çukurova Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji Bölümünde gerçekleştirdiğimiz çalışmamızın amacı şelasyon tedavisinin işitsel ve vestibüler fonksiyonlara etkisini araştırmaktır. Literatürde beta talasemi hastalarının işitsel fonksiyonları ile ilgili çalışmalar mevcut olup vestibüler fonksiyonlar ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Literatürde yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak vestibüler fonksiyonları değerlendirmek için VOR kazançlarını değerlendiren güncel test ekipmanları çalışmamıza eklenmiştir. Ayrıca yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak Cervical Vestibular Evoked Myogenic Potentials (C-VEMP) test bataryası kullanılmıştır. Bu test bataryaları vestibüler fonksiyonların değerlendirilmesinde önemli katkılar sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İşitme Ve İşitmenin Gerçekleşmesi

İşitme, maddesel bir ortamda meydana gelen titreşim dalgalarının kulak tarafından toplanmasıyla, santral merkezlerde karakter ve anlam bakımından algılanmasına kadar olan süreçtir. Bu titreşim dalgalarına ses denir ve işitme sistemi olarak adlandırılmış geniş bir bölgeyi uyarır. İşitme, insanın çevresini algılamasına yardımcı olan ve aynı zamanda çevresindeki canlılarla iletişimine imkan veren bir duyudur. İşitmenin gerçekleşmesi bazı şartlara bağlıdır;

- 1-) Sesin üretilmesini sağlayan bir kaynağın varlığı
- 2-) Sesin kulağa ulaşmasını sağlayan maddesel bir ortam
- 3-) Sesin anlamlandırılmak için beyindeki işitme merkezine ulaşması gerekmektedir.

İşitmenin gerçekleşebilmesi için bazı anatomik yapıların uyum içinde çalışması gerekmektedir. Bu anatomik yapılar dış, orta ve iç kulak ile santral işitme yolları ve işitsel kortektir. Sesin algılanması için öncelikle kulak kepçesi (aurikula) aracılığıyla sesin toplanması ve dış kulak yoluna (meatus akustikus eksternus) iletilmesi ve rezonans frekansı tarafından konuşma frekansları aralığının ön plana çıkartılması gerekir. Daha sonra orta kulağa geçen ses bir takım ses enerjisini yükselten kaldırma sistemiyle iç kulağa aktarılır. İç kulağa ulaşan ses dalgaları biyokimyasal, biyo-elektriksel olaylar meydana getirir ve bir takım yollar aracılığıyla santral sinir sistemine iletilir. Sesin iletimi 2 yol ile gerçekleşmektedir.

- i) **Hava yolu iletimi:** Kulak kepçesine gelen sesler dış kulak yoluna iletilir, kulak zarını titreştirir ve orta kulak kemikçikleri tarafından alınan bu sesin oval pencereye kadar iletilmesi hava yolu iletim olarak adlandırılır.

ii) **Kemik yolu iletimi:** Sağlıklı bir insan kokleası, etrafındaki kemik yapıların titreşmesi sonucuyla da uyarılabilmektedir. Sesin bu yol ile iletilmesine kemik yolu iletimi denir (6, 7).

2.2. İşitme Organının Anatomisi ve Fizyolojisi

Temporal kemiğin içine yerleşmiş olan kulak, işitmenin ve vestibüler sistemin periferik kısmını oluşturmaktadır. Anatomik bölge ve görevleri bakımından kulak 3 bölgeye ayrılır:

a-) Dış Kulak

b-)Orta Kulak

c-) İç Kulak

2.2.1. Dış Kulak

Dış kulağı 3 ayrı bölge olarak inceleyebiliriz. Bu kısımlar:

I -) Kulak kepçesi (pinna, aurikula),

II-) Dış kulak yolu(meatus akustikus eksternus)

III-) Kulak zarı (timpanik membran).

Dış ortamdan gelen ses dalgaları ilk olarak kulak kepçesi ile karşılaşmaktadır. Kulak kepçesi, perikondrium ve deri ile örtülmüş ince ve elastik kartilajdan oluşmuş yapıdadır. Kulak kepçesi; deri, dış kulak yolunun bir kısmını oluşturan kıkırdak, birtakım kas ve bağlar aracılığı ile kafatasına yapışmıştır durumdadır (7, 9). Kulak kepçesinin en üst kısmı helix, onun hemen altında ve iç kısımda olan bölüm ise antihelix olarak adlandırılır. Helix ve antihelix arasında kalan bölgeye ise scaphoid fossa denilmektedir. Dış kulak yolunun giriş kısmındaki çukura konka adı verilmiştir. Epitel

kaplı kıkırdak bir flep olan tragus, kulak kanalının giriş kısmında bulunur. Antitragus, tragusun karşı tarafında bulunmaktadır. Lobul (kulak memesi) ise antitragusun altındadır (8,10,11,).

Kulak kepçesi, anatomik yapısı ve özelliklerinden dolayı çevresindeki seslere odaklanmaya yardımcı olur ve sesin lokalizasyonunda ciddi bir rol alır. Çevresinden gelen ses dalgalarının toplanıp dış kulak yoluna iletilmesini sağlar. Sesin yükseltilip filtrelenmesinde de görev almaktadır (12,13,14).

Dış kulak yolu, kulak zarının yerleşim şekline göre, arka duvarda yaklaşık olarak 25 mm, ön alt duvarda ise 31 mm uzunluğa sahiptir. Dış kulak yol kemik ve kartilaj yapıların birleşimiyle oluşmuştur. DKY'nun 1/3 dış kısmı kartilaj yapıdan oluşurken, 2/3 iç kısmı kemik yapıdan oluşmaktadır. DKY'nu örten deride; ter, yağ ve serümen bezleri bulunmaktadır. Kemik kısmı saran deri oldukça ince bir yapıdadır. Bu deri periostun üzerini örtmektedir ve bu kısım kıl, yağ ve serümen bezlerini içermemektedir. Kartilaj kısmın ön duvarında 2 adet santorini fissürü bulunmaktadır (8, 9).

Dış kulak yolunun tek görev sesi kulak zarına iletmek değildir. Ses dalgaları bu yolu katederken dış kulak yolunun rezonatör özellikte olmasından dolayı ses yükseltilerek kulak zarına iletilir. Dış kulak yolunun rezonans frekansı ortalama olarak 3000-4000 Hz civarındadır ve bu frekanslarda amplifikasyon oranı en yüksek düzeye ulaşır. 4000 Hz civarında bu amplifikasyon 12 dB civarındadır (14).

DKY'nun bitiminde yer alan kulak zarı, orta kulak bölgesiyle DKY'nu ayıran bir yapıdır. Vertikal uzunluğu 9–10 mm, horizontal uzunluğu 8–9 mm ve ortalama kalınlığı ise 0,074 mm'dir. Kulak zarının dış yüzünde DKY derisinin devamı niteliğinde olan kütanöz tabaka, iç yüzünde ise orta kulak mukozasının devamı niteliğinde olan mukozal tabaka ve bu iki tabaka arasında bulunan fibröz tabakadan oluşmuştur. Kulak zarının üst kısmında kalan gevşek bölüme pars flaccida (Schrapnell zar), alt kısımdaki gergin bölüme de pars tensa adı verilmiştir. Kulak zarının en büyük bölümü pars tensa'dır. Pars tensa ses dalgalarının titreşime sebep olduğu kısımdır. Pars tensa'nın yapısında bulunan fibröz tabaka, pars flaccida bulunmamaktadır. Pars tensa, kan damarlarının

miktarı bakımından fakir bir durumda olduğu için dış etkenlere olan dayanıklılığı çok daha azdır. Pars flaccida'nın yapısında sinirler ve zengin bir kapiller ağ bulunmaktadır. Pars tensa'nın medial yüzde orta kulak boşluğu ile komşu olup, buna karşılık pars flaccida'nın attik bölgeyle komşuluğu bulunmaktadır. Pars tensa'nın orta kısmında, yukarıdan aşağı doğru uzanan malleusun, manibrium mallei uzantısı bulunur. Kulak zarındaki en çukur bölgenin adı ise umbo'dur (7, 18, 19).

2.2.2. Orta Kulak

Orta kulak, kulak zarından sonra başlayan ve anatomik yapısında orta kulak kemikçikleri, orta kulak kavitesi, östaki tüpü, 2 adet kas ve 4 adet ligamentten oluşan bir yapıdır. İşitme fizyolojisindeki temel görevi ses iletimi ve amplifikasyon fonksiyonudur. Ortalama olarak hacmi 0,5 cm³ civarındadır.

Orta kulak boşluğunun 6 adet duvarı bulunmaktadır:

1. Süperior duvar yani diğer adıyla tegmen timpani orta kafa çukuru,
2. inferior duvar juguler bulbus ve stiloid process,
3. posterior duvar mastoid kavite,
4. anterior duvar östaki tüpü ağzı ve karotid kanal,
5. medial duvar labirent, Jacopson siniri, oval pencere, yuvarlak pencere, fasiyal kanal
6. lateral duvar timpanik halka, timpanik membran ve temporal parça, skuamoz parçanın uzantısı olan skutum ile sınırlandırılmıştır (16, 17, 20).

Dış kulak yolu ile orta kulak arasında bulunan ve bu iki yapıyı birbirinden ayıran kulak zarı, DKY'dan gelen ses dalgalarının orta kulakta bulunan kemikçikler tarafından oval pencereye aktarılmasında görev almaktadır. Bu sayede orta kulağa gelen ses dalgalarının yuvarlak pencereye uğraması engellenir. Bu durumdan dolayı kulak zarı, oval pencere için geçirgen, yuvarlak pencere için ise yalıtıcıdır diyebiliriz (14).

Orta kulak; kulak zarı ve iç kulak arasında yer alan 3 adet kemikçik yardımıyla ses dalgalarının iç kulağa geçmesini sağlar. Bu kemikçikler; malleus, incus ve stapes olarak adlandırılmıştır. Bu kemikçikler vücudumuzda bulunan en küçük kemik yapılardır

ve orta kulağın üst-arka kısmına yerleşiktirler. Bu boşluğa 4 adet ligament sayesinde tutunurlar (20).

Kemikçiklerin en büyüğünün adı malleus'tur. Malleus baş, boyun ve üç çıkıntıdan (manibrium mallei, anterior ve lateral çıkıntılar) meydana gelmektedir. Malleus, manibrium mallei parçası ile kulak zarına yapışık haldedir. Malleusun üç adet asıcı ligamenti bulunur. Bunlar:

- i) Anterior malleolar,
- ii) lateral malleolar ve
- iii) süperior malleolar ligament.

İncus, bir gövde ve iki koldan oluşur. İncus'un gövde kısmı malleus ile uzun kolu ise stapes ile eklem yapar. Medial ve lateral inkudomalleolar ligamanlar incus gövdesini malleus başına bağlayan ligamentlerdir.

Vücudun en küçük kemiği olan stapes ise baş, boyun, taban ve 2 adet bacadan oluşur.

Stapes tabanı ligamentum annulare ile oval pencereye sıkıca bağlanmış ve yapışmış durumdadır. Orta kulak kemikçiklerine yapışan kaslar ise m. tensör timpani ve m. stapedius kaslarıdır. Tensör timpani kası uyarıldığı zaman manibriumu içe ve arkaya doğru çekerek kulak zarını tespit eder. Stapes kas tendonu, *eminentia pyramidalis*'den çıkar ve stapesin boynuna ya da baş kısmına yapışır. Stapes kası VII. sinir (fasiyal sinir) tarafından innerve edilmektedir ve kasıldığında yüksek şiddetteki ses dalgalarının iç kulağa geçişini kısıtlayarak koruyucu mekanizmaya yardımcı olur (18).

Östaki tüpü, orta kulak boşluğunu nazofarenksle birbirine bağlayan ve nazofarenkse doğru anteroinferolateral bir seyir gösteren, huni şeklinde bir yapıdır. Erişkinlerde yaklaşık olarak 3,5 cm uzunluğundadır. Çocuklarda daha kısa ve düz bir seyir gösterir. Yetişkinlerde ise daha açılı bir şekilde konumlanmıştır. Orta kulak tarafında kalan postero-lateral 1/3 bölümü kemik yapıdan, nazofarenks tarafındaki 2/3 antero-medial bölümü ise kartilaj yapıdan oluşmuştur. Östaki tüpünün açılıp kapanmasında m. tensör veli palatini, m. levator veli palatini ve m. Salpingopharyngeus görev almaktadır. Normal şartlar altında kapalı olan östaki tüpü, çiğneme, yutkunma, esneme gibi hareketlerle açılarak, orta kulaktaki hava basıncının dengelenmesini

sağlar. Orta kulak ve dış kulakta hava basınçları eşit olduğu zaman kulak zarı en yüksek genlikte titreşir. Yani orta kulak basıncının, atmosfer basıncına eşit olduğu şartlarda ses dalgaları en iyi şekilde iletilir. Östaki tüpünün disfonksiyon durumlarında ve ani basınç değişimlerinde ses dalgalarının iletimi bozulur. Bu hava basıncı dengesi bozukluklarının özellikle 1500 Hz'e kadar olan alçak frekanslardaki ses iletimini bozduğu tespit edilmiştir (10, 12, 15, 18).

2.2.3. İç kulak

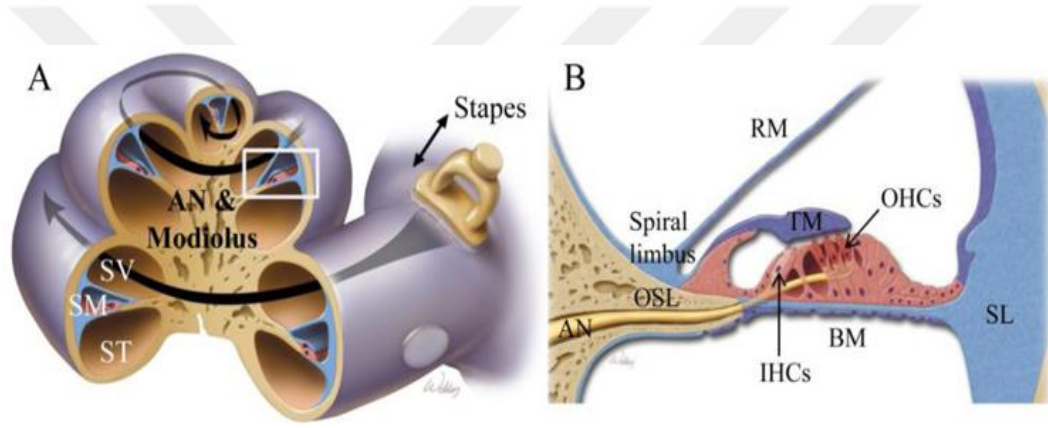
İç kulak kulakta ilk gelişen bölüm olup 1.brankiyal oluk ve arka beyin (rhombensephalon) arasında yer alan nöroektodermin (otikplakod) üst yüzeyinden kalınlaşarak 3. gentasyonel haftada gelişimine başlar. Otik plak ektodermden ayrılarak otik vezikülü oluşturacak şekilde genişler. Otik vezikül ise 5. ve 6. haftalarda koklear kanal ve sakkülü oluşturan ventral ve utrikül, endolenfatik kanalı ve semisirküler kanalları meydana getiren dorsal komponentlere dönüşür. 12. haftaya kadar membranöz labirentin oluşumu tamamlanır ve sensöriyel hücreler farklılaşır (21).

Otik vezikülün gelişiminde ufak bir hücre grubu vezikülün duvarından ayrılarak vestibülokoklearganglionu meydana getirir. Sonrasında 4. Ve 5. Haftalarda vestibülokoklearganglion, sprialganglionlar ve vestibülganglionları oluşturacak şekilde ikiye ayrılır. Bu gangliondan oluşan sinir lifleri korti organı, maküla ve kristaya ulaşır. Membranöz labirentin etrafında 16.haftaya kadar kartilaj yapı oluşur ve oluşan bu kartilaj yapı 23. Haftada endokondral kemikleşmesini tamamlayarak yetişkin ebattaki otik kapsülü oluşturur. İnsanda iç kulak 26. haftadan itibaren beyne sensörinöral bilgi iletimine başlar (21).

İç kulak, temporal kemiğin petröz kısmına yerleşmiş içerisinde işitsel ve vestibüler organları bulunduran yapıya verilen isimdir. Kemik ve membranöz labirent olarak ikiye ayrılır. Kemik labirent üç bölümden oluşur: Vestibül, koklea ve semisirküler kanallar. Kemik labirentin çevresinde otik kapsül yer alır. Membranöz labirent, kemik labirent içerisinde yer alan içi endolenf ile dolu, çeşitli kanal ve boşluklardan oluşur. Membranöz labirent, kemik labirentin yaklaşık olarak %30'luk kısmını doldurur.

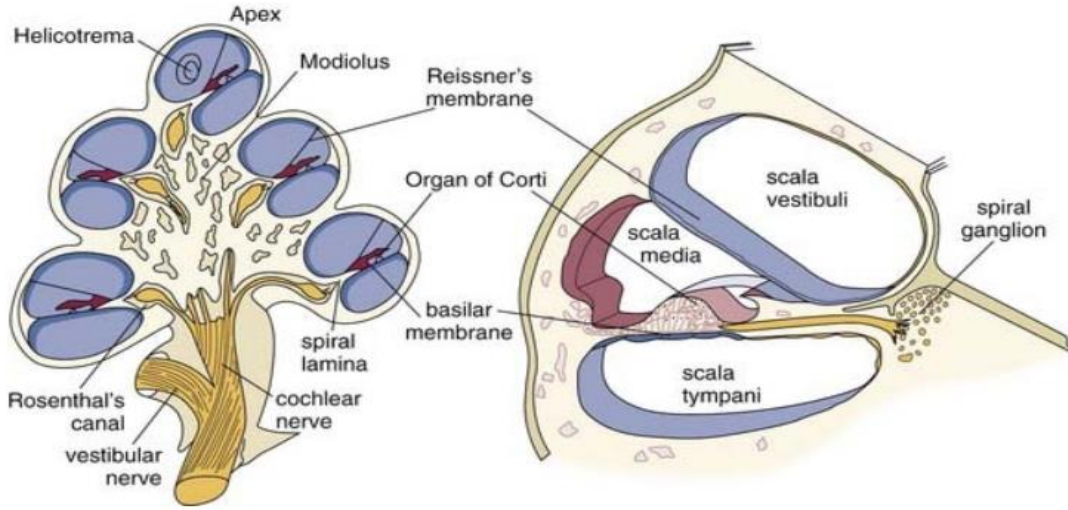
Membranöz ve kemik labirent arasında sodyum yönünden zengin perilenf, membranöz labirentin içinde ise potasyum yönünden zengin endolenf sıvısı bulunur (22, 23).

Koklea, iç kulakta işitmeden sorumlu primer bölgedir. Koklea insanlarda 30-31 mm uzunluğundadır ve kendi üzerinde giderek azalan çapı ile 2-3/4 kez dönüş yaparak apekte sonlanır (24). Modiolus, canalis spiralis koklea ve lamina spiralis ossea olmak üzere üç kısımdan oluşur. Modiolus, internal akustik kanaldan tüy hücrelerine doğru ilerleyen işitme sinir liflerinin geçişine izin veren oldukça gözenekli spongiöz kemikten oluşan bir yapıdır (Şekil 1). Ayrıca modiolus, septalarla koklea ile bağlantılı olup kokleanın dönüşlerini böler (25).



Şekil 1. İnsan kokleasının ve modiolusun görünümü (26).

Kokleanın içinde üç adet içi sıvı dolu kanal bulunur: Skala vestibüli, skala media, skala timpani (Şekil 2).



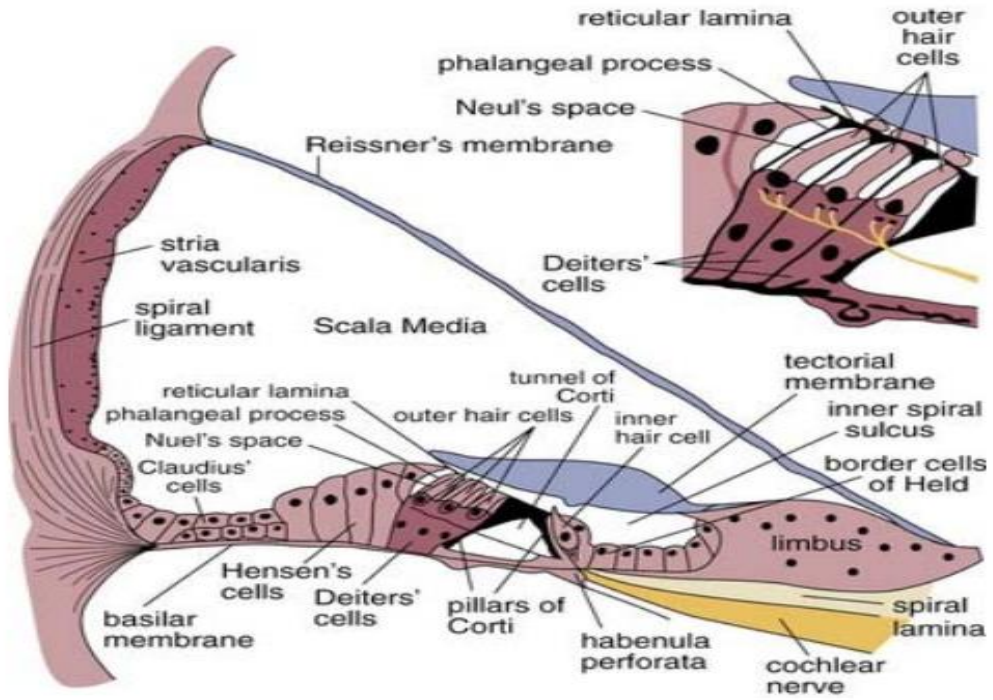
Şekil 2. Koklea kesiti (27).

Skala vestibüli oval pencereden itibaren koklearapekse kadar uzanır. Skala timpani ve skala vestibüli en üst kısımda birleşerek helikotrema adı verilen yapıyı oluşturur. Skala vestibüli ve skala timpani perilenf adı verilen sıvı ile doludur. Perilenf, iyonik bileşiminde hücre dışı sıvıya benzeyen sıvı gibidir ve yüksek sodyum oranına sahiptir. Skala timpani sekonder timpanik membran olarak isimlendirilir ve yuvarlak pencere aracılığıyla orta kulakla ilişki içerisinde. Skala timpani, akuaduktuskoklea olarak isimlendirilen ossifikasiye bir bağlantı ile subaraknoidspace ile son bulur ve trabeküler bağ dokusu aracılığıyla perilenf sıvısı ile beyin omurilik sıvısı (BOS) arasında madde transferi gerçekleşir (21, 25).

Skala media, skala timpani ve skala vestibüli arasında bulunan içi endolenf sıvısı ile dolu olan yapıdır. Endolenf, hücre içi sıvısına benzeyen, yüksek potasyum ve düşük sodyum konsantrasyonuna sahiptir. Skala media, vestibulumdaki koklear resesten başlayarak kokleanın apeksinde ucu kapalı bir yapıya dönüşür. Vestibulum kısmında ductus reuniens olarak adlandırılan kanalla sakkulla ilişkilidir. Skala media skala vestibüliden reissnermembran, skala timpaniden bazilar membran ile ayrılır. Reissner membranı, iki kat epitel tabakadan oluşur ve skala medianın üst duvarını oluşturur. Dış duvarı oluşturan vasküler yönden zengin yapıya striavaskülaris denir. Bu şekilde reissners membranı ductus koklearisi meydana getirir. Alt duvar skala mediayı skala

timpaniden ayıran bazilar membrandan oluşur. Bazilar membran 34 mm uzunluğunda olup üzerinde korti organı bulunur (25, 28).

Korti organı, bazilar membranın skala media yönünde yer alır ve apikal kısımda daha geniş ve gevşek yapıda iken bazal kısımda daha sert ve dar yapıdadır (29). Korti organı destek ve tüy hücrelerinden oluşur (Şekil 3). Korti organının görevi bazilar membranın mekanik titreşimini nöral uyarıya çevirip beyne yönlendirilmesidir.



Şekil 3. Korti organı kesiti, iç ve dış tüy hücreler ve destek hücreleri (27).

Bazilar membranının üzerinde iki tip sensöriyal hücre mevcuttur: Dış tüy hücreler ve iç tüy hücreler. Bu tüy hücreler üzerlerinde yer alan tektorial membran ile temas halindedir. İnsan kokleasında yaklaşık 16 000 tüy hücresinin %80'i dış tüy hücresinden oluşurken geri kalan kısmı iç tüy hücresinden oluşur. İç ve dış tüy hücreler ile bunların üzerinde yer alan sterosilyalar işitmenin yönlendirilmesinde önemlidir. İç tüy hücrelerin sterosilyaları 'U' şeklinde veya düz hat şeklinde olur ve tektorial membran ile temas

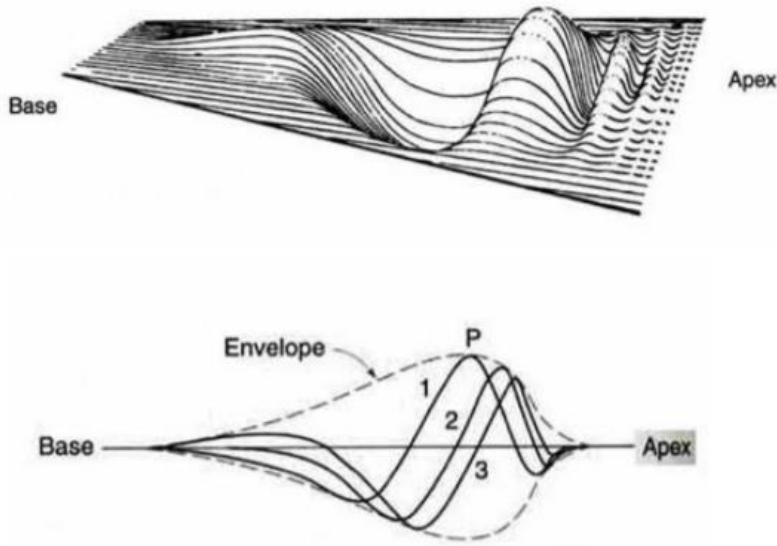
halinde değildir. Dış tüy hücrelerin sterosilyaları 'W' şeklinde olup tektorial membran ile temas halindedir. Sterosilyalar strial bölgede daha uzun modiolar bölgede daha kısa olarak gözlenir. İç ve dış tüy hücrelerin arasında korti tüneli yer alır ve bu tünel pillar hücrelerinden oluşturulur. Korti tünelinin lateralinde dış saçlı hücreler ve bu dış saçlı hücreleri alttan destekleyen Deiters hücreleri yer alır. Deiters hücrelerinin her biri apikal olarak çıkıntı yapar. Bu çıkıntılar ve dış tüy hücreler arasında kalan bölüme Nuel boşluğu denir. Dış tüy hücrelerin lateralinde ise Hensen ve Claudius destek hücreleri bulunur (23).

Kokleaya afferent, efferent ve otonom lifler olmak üzere üç çeşit sinir lifi gelir. Sensöriyal bilgiyi beyne getiren afferent lifler olup beyin sapından kokleaya gidenler efferent liflerdir. Koklear tüy hücrelerinin afferent innervasyonu yaklaşık olarak 30 000 işitsel sinir lifinden oluşur. Efferent lifler ise 1 600 sinir lifinden meydana gelir ve olivokoklear demetten köken alır (30). Dış ve iç tüy hücreler farklı innervasyon modelleri gösterir. İç tüy hücreler afferent sinir ile innerve olurlar ve kokleadan beyne gönderilen afferent sinirlerin %90-95'i iç tüy hücre kaynaklıdır. Dış tüy hücreler doğrudan, birkaç tane geniş buton biçiminde sonlanma gösteren efferent lifler ile innerve edilirler. Tüy hücrelerinin alt kısmından çıkan sinir fibrilleri gruplar oluşturarak habenulaperforata olarak isimlendirilen deliklerden geçerek modiolusa girer ve burada yer alan spiral gangliyon bipolar nöronlarında sonlanır. Dış ve iç tüy hücrelerin innervasyonunu meydana getiren sinir lifleri, spiral gangliyonda yer alır (23, 25, 28).

Stapes tabanının hareketi ile başlayıp perilenf ile iletilen mekanik dalga bazılar membranı koklea tabanından apekse doğru harekete geçirir. Dalganın önemli özelliği, amplitüdünün artarak ilerlemesi ve titreşimlerin belli bir frekans bölgesinde maksimum amplitüde ulaşmış aniden sönmesidir. Bu titreşimler enine ve boyuna yayılırlar. İletim dalgası bazılar membran üzerinde stimulusun taşıdığı frekansa denk gelen bölgede maksimum amplitüdüne ulaşır ve bu bölgenin hareketiyle fibriller uyarılır (31).

Ses dalgaları oval pencereden perilenfe geçerek perilenfi hareketlendirir. Bu hareketlenme sonucu bazılar membranda titreşimler oluşur. Oluşan titreşimler bazal kıvrımdan apikal kıvrıma kadar uzanır. George Von Békésy, 1960 yılında kobaylar ve

insan kadavraları üzerinde yapmış olduğu çalışmalarda koklear dalga hareketlerini incelemiştir ve bu harekete ilerleyen dalga (travellingwave) ismini vermiştir. Bazilar membran bazal kısımda dar (0.12 mm) ve sert; apikal kısımda daha geniş (0.5 mm) ve gevşek yapıdadır. Bu fark sebebiyle ses dalgası, bazal turdan apikal tura doğru ilerleyen dalga ile götürülmüş olur. Bksy'nin ortaya çıkardığı diğer bir durum ise bazilar membran amplitüdlerinin bazal kısımdan apikal kısıma kadar değişiklik gösterdiğidir. Bazilar membran amplitüdü ses dalgasının frekansına göre değişiklik gösterir. Yüksek frekanslı seslerde bazilar membran amplitüdleri bazal kıvrımda en yüksek seviyededir. Bununla beraber alçak frekanslı seslerde ise amplitüdler apekte en yüksek seviyeye gelirler (şekil 4) . Bu zellik sayesinde her bir frekans için farklı bölgelerde uyarı oluşur ve bazilar membran tonotopik olarak düzenlenmiş olur (32, 33, 34).



şekil 4. Bkesy'nin tanımladığı ilerleyen dalga (travellingwave) (35).

Bazilar membran hareketiyle sterosilyalar harekete geçer ve sterosilyalar üzerinde yer alan uzun ve özel iyon kanalları hareketin yönüne göre açılır veya kapanır. Endolenf içerisinde +80 mv'luk 'endokoklear potansiyel' mevcuttur. Bununla beraber tüy hücrelerinin içinde ise negatif elektriksel yük yer alır. Endokoklear potansiyelin pozitif yükü ve tüy hücrelerinin intrasellüler negatif yükü arasında elektrokimyasal gradiyent vardır. Bu fark sebebiyle hücre içine doğru K⁺ iyon akımı gelişir ve tüy hücre

depolarizasyonu/hiperpolarizasyonu oluşur. Bunun sonucunda stapes tabanından perilenfe aktarılmış olan mekanik enerji elektrokimyasal enerjiye dönüştürülmüş olur (28, 30).

2.3. Santral İşitme Yolları

2.3.1. VIII. Kranial Sinir

VIII. Kranial sinir;

I-) süperior vestibüler,

II) sakküler,

III-) posterior ampuller ve

IV-) koklear sinirlerden meydana gelir.

Bu sinirler otik kapsül içerisinde farklı kemik kanallarda bulunup, internal akustik kanalda VII. Kranial sinir ile beraber seyreder. İnternal akustik kanal transvers falsiform krest aracılığı ile süperior ve inferior kısımlara ayrılır. VII. kranial sinir ve süperior vestibüler sinirler internal akustik kanalın süperior kısmında; sakküler ve koklear sinirler ise inferior kısmında bulunur. İnternal akustik kanal ya da porus akustikus internusta VIII. Kranial sinir ile vestibüler dallar birleşir. Bu kanalda vestibüler sinirin sakküler bölümü VIII. Kranial sinirin longitudinal fissürüne sokulan vestibulokoklear anastomozu (Oort anastomozu) oluşturur (36).

VIII. sinir lifleri spiral şekilde seyreder ve tonotopik bir organizasyona sahiptir. Kokleanın bazal kısmını innerve eden lifler periferik yerleşim gösterirken, apeksini innerve eden lifler ise daha derindedir. VIII. ve VII. sinirler labirent yapıdan beyin sapına kadar ortalama 90 derece rotasyon yapar. İnternal akustik kanalda anterior inferior konumdaki koklear sinir beyin sapına vestibüler sinire göre posterior ve lateralde

olarak girer. 2 köke ayrılan VIII. kranial sinir, pontomedüller bileşkede beyin sapına girmektedir. Koklear kısım ile vestibüler kısım serebellar pedinkül ile ayrılırlar. Koklear sinir restiform cismin üstünden geçer. Restiform cismin ventromedial yüzünün üstünde anteroventral koklear nükleusa girer. Her dal sinir kökünde inen ve çıkan dallara ayrılırlar. İnen dallar posteroventral ve dorsal koklear nukleusları innerve ederken, çıkan dallar ise anteroventral koklear nükleusu innerve etmektedir. Vestibüler lifler ise restiform cismin altından geçer. Bu lifler beyin sapında dorsal konumda seyretmek için trapezoid cisme penetre olurlar (36).

2.3.2. Koklear Nükleus

Koklear sinirin işitsel girdileri iletmesi için ilk zorunlu sinapsları koklear nükleusta bulunmaktadır. Bu nükleuslar, fasiyal sinirin giriş noktasının yanında, pontomedüller kavşakta, simetrik biçimde yerleşmiştir. Koklear nükleuslar; ventral ve dorsal koklear nükleus olmak üzere iki parçaya ayrılırlar. Ventral koklear nükleus da, anteroventral ve posteroventral koklear nükleus olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Anteroventral koklear nükleus da ön ve arka olarak iki gruba ayrılır. Hücreler morfolojik yapılarına göre; sferik hücreler, globüler “bushy” hücreler, multipolar (stellat) hücreler, “octopus” hücreleri ve granüler olmak üzere farklı özellikte hücre kümeleri oluştururlar. Ayrıca bu hücreler, farklı frekansları taşıyan sinir liflerini aldıklarından, fizyolojik yanıt özellikleri de birbirinden farklı olmaktadır. Kokleada bazal bölgeden gelen lifler genellikle dorsal nükleuslarda sonlanırken, apeks bölgesinden gelenler ise ventral nükleuslarda sonlanmaktadır. Her bir hücrenin özellikle hassas olduğu tek bir frekans bulunmaktadır ve buna “karakteristik frekans” adı verilmektedir (37, 38).

Hücrelerden çıkan aksonlar 3 demet oluşturur: ventral akustik stria (Trapezoid cisim), intermediate akustik stria (Helde striası) ve dorsal akustik stria (Monakow striası). Ventral akustik stria, medullayı geçerek süperior-lateral oliva, süperior-medial oliva ve inferior kollikulusta sonlanmaktadır (36, 39).

2.3.3. Süperior Olivary Kompleks

Süperior olivary kompleks, ponsun gri cevherinin arka alt bölümünde koklear nükleus seviyesinde yerleşmiştir. Her iki kokleadan gelen nöronlardan iletilen verinin bütünleştiği ilk seviyedir. Bu bilgiler hem lateral lemnisküs ve inferior kollikulusa, hem de koklea ve koklear nükleusa iletilmektedir. Sesin hangi tarafa daha erken geldiği ya da hangi taraftan daha yüksek şiddette geldiğine göre akustik algı tarafı değişir. Süperior olivary kompleksi oluşturan çekirdekler: süperior olivanın medial çekirdeği, süperior olivanın lateral çekirdeği, trapezoid cismin medial çekirdeği ve periolivar çekirdektir. Trapezoid cisimdeki işitsel uzanımın tüm düzeylerinde binaural seviye ve zaman farklılıklarına duyarlı bölümler vardır.(37)

Periolivar çekirdek birkaç bölümden meydana gelir ve diğer çekirdeklerin çevresinde yerleşir. Süperior olivanın medial çekirdeği bipolar nöronlardan oluşmaktadır. Lateral çekirdeği ise multipolar nöronlardan oluşmaktadır. Süperior olivary kompleks, lateral lemnisküs ve inferior kollikulusa çıkan sinir lifleri gönderir. Süperior olivary kompleksin inen lifleri ise kokleada bulunan korti organındaki tüylü hücrelere gider. Olivokoklear demet, myelinli sinir liflerinden oluşan iç demet ve myelinsiz sinir liflerinden oluşan dış demet olmak üzere 2 demetten oluşmaktadır (39).

2.3.4. Lateral Lemnisküs

Ponsun yanında konumlanan lateral lemnisküs, koklear nükleusları ve süperior olivary kompleksi inferior kollikulusa bağlamaktadır. Lateral lemnisküste 2 ana hücre grubu (ventral, dorsal nükleuslar) ve minör bir hücre grubundan (intermediate nükleus) oluşmaktadır. Kokleadan gelen düşük frekanslar lateral lemnisküsün dorsal çekirdeğine giderken yüksek frekanslar ise ventral çekirdeğine doğru giderler. Binaural etkileşim dorsal bölüm boyunca iletilirken, temporal ve spektral frekans girdisi ventral bölüm yoluyla aktarılır. Lateral lemniskusun efferent projeksiyonuysa inferior kollikulusun santral kısmıdır (37, 39, 40).

2.3.5. İnferior Kollikulus

Çıkan koklea temelli sinir lifleri için ana iletim merkezi durumundaki inferior kollikulus, bilateral olarak mezensefalonda konumlanmaktadır. Ponstan medial genikulat cisme ve sonrasında işitme korteksine giden akustik verinin işlenmesinde görev alır. Süperior olivary kompleksin yer tespit yeteneği ile dorsal koklear nükleusun frekans analizi özelliğini birleştirir. İnferior kollikulus 3 ana hücre grubundan oluşmaktadır: santral nükleus, eksternal nükleus ve dorsal korteks. Santral nükleus kalın frekanstan ince frekansa doğru düzenli bir tonotopik organizasyon göstermektedir ve dorsomedial ve ventrolateral olmak üzere iki kısma ayrılır. İnferior kollikulusun projeksiyonu, medial genikulat cisme doğru uzanmaktadır. Diğer projeksiyonuysa süperior kollikulusun derindeki bölümleriyle, posterior talamik grup ile bağlantısıdır. Süperior kollikulus ise sesin pozisyonunu görme alanıyla entegre edilir (36, 37).

2.3.6. Medial Genikulat Cisim

Talamusta bulunan medial genikulat cisim inferior kollikulus ile işitsel korteks arasında bilginin iletimini sağlamaktadır. Hücre dizilimlerine göre ventral, medial ve dorsal kısımlara ayrılır. Medial genikulat cisim işitsel korteks ile beraber görsel ve dokunsal duylardan da bilgi almaktadır (36, 37).

2.3.7. İşitsel Korteks

İşitsel korteks, hücre yapısı ve fizyolojik özelliklerine ikiye ayrılır. Bunlar işitme korteksi ve assosiye sahalarıdır. Primer işitsel korteks (işitsel korteksin primer akustik bölgesi-AI), Brodmann'ın 41. ve 42. alanlarını kapsar ve anterior transvers temporal gyrusta (Heschl gyrusu) yer almaktadır. Spesifik ve nonspesifik assosiasyon bölgeleri ile çevrelenir. Hem akustik hem de diğer duysal girdileri alan ikincil akustik bölge (AII) ise süperior temporal gyrusta, AI'in altında konumlanır. Assosiasyon bölgeleri primer

korteksi, konuşma ve kelime hazneleri ve görmeyle ilgili frontal ve temporoparietal bölgeye bağlamaktadır (36).

2.4. Vestibüler Sistem Anatomi Ve Fizyolojisi

Denge, insanlarda ilk gelişen duyu sistemi olup uzayda oryantasyonumuzu sağlayan bir sistemdir. Vücut postürümüzü ayarlayarak düşmeyi engelleyen mekanizmadır. Denge mekanizmasının 2 temel işlevi vardır; yapılan baş hareketleri sırasında görme alanını sabitlemek ve yer çekimine karşı postürü kontrol etmek (41).

Denge mekanizması, bilgilendirme, girdilerin algılanması-hazırlanması ve uygulama yani motor yanıt olmak üzere 3 aşamadan oluşur. Bilgilendirme aşamasında vestibüler sistem, vizüel sistem ve proprioseptif sistemler görev alır. Bu sistemler uzaydaki oryantasyonumuz hakkında bilgiler verir. Santral sinir sistemi gelen bilgilerin işlenmesini ve gerekli kas gruplarını uyarır. Santral sinir sisteminden gelen uyarılar sonucunda gerekli kas gruplarında meydana gelen değişiklikler ise motor yanıtları sağlar (43, 45). Sağlıklı bir dengenin sağlanabilmesi için 3 aşamanın birbiri ile uyumlu bir şekilde çalışması gerekmektedir.

Vestibüler sistem 2 temel bölümden oluşur.

2.4.1. Periferik Vestibüler Sistem

İç kulak yapılarını oluşturan sistemlerden biri olan periferik vestibüler sistem temporal kemikte bulunur. Dört bölüme ayrılan temporal kemiğin petröz kısmında yer alan periferik vestibüler sistem kemik labirent ve zar labirent olmak üzere 2 bölümden oluşur.

Kemik ve zar labirent arasında sodyum(Na^+) açısından zengin olan perilenf, zar labirentin içinde ise potasyum (K^+) açısından zengin endolenf sıvısı bulunur. İç kulak

sıvılarında hidrostatik ve elektrofizyolojik denge, aksiyon potansiyelinin meydana gelmesinde büyük önem taşır.

2.4.1.1. Kemik Labirent

Kemik labirent, merkezi bir oda olan vestibulum, 3 adet semisirküler kanal, koklea, aquaduktus vestibuli ve aquaduktus koklea olmak üzere beş yapıdan oluşur.

a) Vestibulum

Vestibulum düzensiz bir kavite şeklinde olup yaklaşık 4 mm boyutlarındadır. Kokleaya ve timpanik kaviteye komşu olan vestibulum semisirküler kanallarla arka ve üst duvarda birleşir. Vestibulumda sakkulusun bulunduğu sferikal reses ve utrikulusun bulunduğu eliptikal reses vardır (49, 50).

b) Semisirküler Kanallar (SSK)

Semisirküler kanallar (SSK), anterior (superior), posterior (inferior) ve lateral (horizontal) olarak adlandırılmıştır. Her iki kulakta üçer tane olup başın açısal hareketlerine duyarlı olan vestibüler organlardır. Birbirine yaklaşık dik açı ile yerleşmiş olan kanallar bu özelliği sayesinde başın farklı açısal hareketlerine duyarlılık kazanmaktadır. Lateral kanal oturur ve baş tam karşıya bakar durumdayken horizontal düzlem ile yaklaşık 30 derece açı yapacak şekilde yerleşimlidir. Başın nötral pozisyondan 30 derecelik öne eğilmesi sonucunda horizontal düzlem ile paralel hale gelir. Anterior kanal vertikal düzlemde ön ve dışa doğru yaklaşık 45 derecelik açı yaparken posterior kanal arka ve dışa doğru yaklaşık 45 derecelik açı yapacak şekilde bulunur. Bu anatomik yerleşim zıt kulaklarda anterior ve posterior kanalların birbiri ile paralel olmasını sağlar (44, 45).

Lateral kanalların her iki ucu utrikulusa açılırken, anterior ve posterior kanalların sadece birer ucu utrikula açılır. Anterior ve posterior kanalların utrikula açılmayan diğer iki ucu ise birleşerek ortak krusu meydana getirir. Ortak krus tekrardan utrikula açılır. Her iki tarafta üç semisirküler kanalında utrikula açılan yerleri biraz daha genişçedir. Bu geniş bölüme ampulla denir. Ampulla içinde üzerinde dizilmiş vestibüler reseptör hücrelerin bulunduğu krista denen yapı bulunur. Kristanın tabanında vestibüler reseptör hücreler (tüylü hücreler) ile bağlantı yapan vestibüler afferent sinir lifleri yer alır. Krista üzerinde jelatinöz bir membran olan kupula bulunur. Kupula krista ile ampullanın üst duvar arasında bulunur ve bu boşluğu tamamen doldurur. Kristada yer alan vestibüler reseptör hücrelerin tüyleri ise kupulaya gömülüdür (43, 44, 45).

Baş herhangi bir yöne olan hareketi sonucunda semisirküler kanallarda ters yönde bir endolenf hareketi meydana gelir. Bu hareket sonucunda ters yönde oluşan endolenf hareketi kupulanın bükülmesine sağlar. Kristada kupulaya gömülü bulunan vestibüler reseptör hücreler kupula ile aynı yöne doğru eğilir. Her tüylü hücrede stereosilyum denilen tüycükler ve bir tane en kenarda bulunan daha uzun olan kinosilyum bulunur. Stereosilyumlar farklı boyutlarda olup kinosilyuma doğru boyları uzar. Ayrıca her stereosilyumun tepesinde birbiri ile bağlantı kuran ipliksi yapılar vardır. Böylelikle birlikte hareket ederler. Endolenf hareketine neden olan bir baş hareketi sırasında stereosilyalar kinosilyuma doğru bükülüyorsa hücrelerde uyarı artışına sonucu depolarizasyon meydana gelir. Hareket esnasında eğer stereosilyalar kinosilyumdan uzağa doğru hareket oluşuyorsa hücrelerde uyarı azalması sonucu hiperpolarizasyon olur. Stereosilyumların hareket yönü ve eğilme derecesi oluşan potansiyeller ile doğru orantılıdır (42, 43, 45).

Her semisirküler kanal kendi düzleminde olan açısal hareketlere duyarlı kristalar bulunur. Her bir taraftaki semisirküler kanal karşı kulakta eşiyile simetrik çalışır. Sağ lateral SSK ile sol lateral SSK, sağ anterior SSK ile sol posterior SSK, sol anterior SSK ile sağ posterior SSK birbirleri ile uyumlu bir çift olarak çalışır. Birbiri ile eşgüdümlü çalışan bu çiftlerden herhangi bir tarafta uyarı artışı olduğunda zıt tarafta uyarımda azalma meydana gelir (46, 47).

Kinosilyumlar kupulada aynı tarafa bakacak şekilde dizilmiştir. Lateral kanalların kristalarında bulunan kinosilyumlar utrikule yakın konumda yerleşmiştir. Bu nedenle lateral kanal düzleminde yapılan ve ampullaya doğru (ampullopetal) olan endolenf hareketleri kristada uyarı artışına neden olurken zıt kulakta uyarının azalmasına neden olur. Baş sol tarafa çevrildiğinde sol lateral kanalda ampullopetal hareket olur ve uyarı artarken sağ lateral kanalda ampullofugal akım olur ve uyarının azalmasına neden olur (46, 48, 49, 51).

Anterior ve posterior kristalarında kinosilyumlar utrikule uzak yerleşimlidir. Lateral kanalın tam tersine yerleşmiş olan kinosilyumlar oluşan endolenf hareketi sonucunda zıt tepkiler oluşur. Yani ampullaya doğru (ampullopetal) olan endolenf hareketi uyarımın azalmasına neden olur. Karşı taraftaki çiftin de ise uyarı artışına neden olur.

c) Koklea

Koklea ile bilgiler işitmenin anatomi ve fizyolojisi bölümünde anlatılmıştır.

d) Aquaduktus Vestibuli

Vestibülün iç duvarından başlar ve adı fossa subarcuata olan çukurda sonlanan bu kanalda endolenfatik kanal yer alır.

e) Aquaduktus Koklea

Petröz kemikte bulunan subaraknoid boşluğa açılan bu kanal scala timpaniden başlar. İçerisinde Ductus perilymphaticus bu kanal içinde bulunur.

2.4.1.2. Zar Labirent

Utrikül, sakkül, membranöz yarım daire kanalları, endolenfatik kanal, perilenfatik kanal, koklear kanal, korti organı bulunur.

a) Membranöz Yarım Daire Kanalları

Kemik semisirküler kanallar içinde yer alır. Fakat kalınlıkları daha azdır. Kemik ile zar labirent arasında kalan kısımlarında perilenf sıvısı bulunur. Her semisirküler kanal utriküle varmadan önce hafifçe genişler. Membranöz ampulla adı verilen bu yapıda vestibüler reseptör hücrelerin olduğu krista ampullaris bulunur.

b) Otolitik Organlar

Zar labirent duvarları zarımsı bir yapıda olup kemik labirentin içinde bulunur. Temel olarak otolitik organlar zar labirent tarafından oluşturulur. Zar labirentin vestibulüm kısmında utrikül ve sakkül birbirine bağlı iki kese olarak yerleşir.

Otolitik organların içi yüzeyinde vestibüler reseptör hücrelerin bulunduğu maküla olarak isimlendirilen yapı bulunur. Makülanın çapı yaklaşık 2 mm olup, duvarların kalınlaşmış bölümünde yerleşir. Makülada yer çekimine karşı duyarlı hücreler ve otolitik membran bulunur. Vestibüler reseptör hücreler olan titreşim tüylü hücreler otolitik membran içine gömülmüştür. Jelatinöz olan bu yapının üzerinde çok sayıda kalsiyum karbonat kristalleri gömülü halde bulunur. Bu kristallere otoconia veya otolit olarak da isimlendirilir. Otolitik membranda gömülü olan otolitler özgül ağırlık bakımından endolenfin yaklaşık 2-3 katı yoğunluğundadır. Bu özgül ağırlığı nedeniyle otolitler endolenf içinde serbest halde olmayıp otolitik membrana gömülü halde bulunur. Otolitler sayesinde otolitik membranın ağırlığı artar. Böylelikle eylemsizlik özelliğini de artırır (41, 42, 50, 54).

Otolitik organlarda maküla farklı şekilde yerleşmiştir. Utrikülde maküla yatay düzlemde bulunurken, sakkülde ise dikey düzlemde. Bu farklı yöne yerleşim oldukça önemlidir. Bu yerleşim sayesinde bazı hareketler sakkül tarafından daha kolay tanınırken bazı hareketler utrikül tarafından tanınır (46).

Utrikül oval bir kesecik şeklindedir. Vestibülün iç yan duvarında yer alır. Vestibüler reseptör hücrelerin bulunduğu maküla yatay düzlemde yerleşmiştir. Kişi nötral pozisyonda iken utrikül makülasında bulunan tüylü hücreler yatay düzlemde dik bulunur. Kafa geriye doğru harekete geçtiğinde otolitik membran özgül ağırlığının sağladığı eylemsizlik nedeniyle önde kalır. Utrikül makülasında vestibüler reseptör hücrelerin tüyleri öne eğilir. Bu durumu trenin içinde giderken trenin fren yapması sonucu vücudun anlık olarak aniden öne doğru gitmesine benzetebiliriz. Utrikül yatay düzlemde gerçekleşen doğrusal hareketleri algılar (55, 56).

Sakkül yapı olarak utriküle benzer ve oval şeklindedir. Sakkülde maküla dikey düzlemde yerleşmiştir. Makülanın bu yerleşimi nedeniyle sakkül dikey düzlemde olan hareketleri daha kolay tanımlar. Örneğin aşağıya doğru yapılan hareket sonucunda sakkül makülasında bulunan otolitik membran eylemsizlik sonucu yukarıda kalır ve vestibüler reseptör hücrelerin tüyleri yukarıya doğru eğilmesine neden olur.

Yukarı yönlü yapılan harekette bunların tam tersi meydana gelir. Böylelikle sakkül yerçekime karşı ve dikey düzlemde gerçekleştirilen doğrusal hareketleri algılar (55, 56).

2.4.1.3. Vestibüler Sinir

Vestibüler reseptör hücrelerin tüylerinde çıkan sinyaller, bu hücrelerin çevresinde bulunan sinir uçları aracılığıyla alınır ve birleşerek sinir liflerini meydana getirir. Vestibüler sinir inferior ve superior vestibüler sinir olmak üzere 2 kısımdan oluşur. Inferior vestibüler siniri posterior semisirküler kanal ve sakkül kaynaklı sinir

lifleri meydana getirir. Superior vestibüler siniri ise lateral-anterior semisirküler kanallar ve utrikülden kaynaklanan sinir lifleri meydana getirir (49).

Vestibüler organlardan kaynaklanan sinir liflerinin oluşturduğu vestibüler sinir ile kokleadan gelen sinir liflerinin oluşturduğu koklear sinir ile birlikte 8. kranial sinir olan işitme ve denge sinirini meydana getirir. Vestibülokoklear sinir veya statoakustik sinir olarak da isimlendirilen işitme ve denge siniri internal akustik kanal boyunca ilerler. 7. kranial sinir olan fasial sinir ile birlikte bu kanaldan geçen vestibülokoklear sinir vestibüler çekirdeklere ulaşır.

8 mm uzunluğunda olan internal akustik yaklaşık 3.7 mm çapında 4 bölümden oluşan bir kanaldır. Ön üstte fasiyal sinir, ön altta koklear sinir, arka üstte superior vestibüler sinir, arka altta inferior vestibüler sinir bulunur (45, 46, 47).

Vestibülokoklear sinir duysal afferent sinir hücrelerinden oluşur. Bazı çalışmalarda beyin sapından kaynaklanan vestibüler efferent liflerin olduğu da belirtilmiştir. Henüz fonksiyonları tam olarak anlaşılmayan vestibüler efferent lifler olivo-koklear demet ile vestibülokoklear sinir içinde ilerler. Ayrıca vestibüler efferent sinilerin her iki taraftaki vestibüler organlar ile sinaps yaptığı belirtilmiştir (53, 56).

Vestibüler nöronlar 2 sıradan oluşur ve bipolar nöronlardır. Birinci sıra nöronların gövdeleri vestibüler ganglion olan scarpa ganglionunda bulunur. Distal uçlarından biri tüylü hücrelerin çevresinde bulunur. Diğer uçları vestibüler çekirdeklere ve serebelluma uzanır. İkinci sıra nöronlar bu yapılarda bulunur. Vestibüler sinir liflerinin büyük çoğunluğu beyin sapında yer alan vestibüler çekirdeklerde sonlanırken kalan lifler retiküler çekirdeklere, uvular ve flocculonodular lob çekirdeklerinde sonlanır (54, 55, 56).

2.4.2. Santral Vestibüler Sistem

Vestibüler sinir liflerinin bir kısmı bağlantı yapmadan direkt, bir kısmı ise vestibüler çekirdeklere oradan santral vestibüler yapılara ulaşır. Temel olarak vestibüler çekirdekler ve serebellum santral vestibüler yapıları oluşturur. Santral vestibüler sisteminin görevi; gelen sinyallerin alınması, gerekli yapılara dağıtımı ve bunun takibini yapmaktır (57, 58).

2.4.2.1. Vestibüler Çekirdekler

Vestibüler çekirdekler beyin sapında dördüncü ventrikülün yan duvarında bulunur. Superior, inferior, medial ve lateral olmak üzere dört adet olan vestibüler çekirdekler medulla ile pons arasında bulunur.

Süperior vestibüler çekirdek (Bechterew) 4. ventrikülün tabanında bulunur ve yaklaşık 20 000 nöron içerir. Semisirküler kanallardan gelen sinir liflerini alır. Vestibülo-oküler-refleks (VOR) için ana kavşak çekirdeğidir. Medial longitudinal fasikulus yoluyla ekstraoküler kaslara efferent lifler göndererek VOR'un gerçekleşmesini sağlar (59, 60).

Medial vestibüler çekirdek (Schwalbe) içerisinde yaklaşık 125 000 nöron bulundurur ve en büyük vestibüler çekirdektir. Medial vestibüler çekirdek ilgili semisirküler kanallardan gelen sinyalleri alarak VOR mekanizmasında yer alır. Vestibülospinal tractusa sinyaller yönlendirilerek kas dengesini düzenler. Bir postür koruyucu olarak görev yapan medial vestibüler çekirdek özellikle beklenmedik ve ani baş hareketlerinde postürü korur (60, 61).

Inferior vestibüler çekirdek (Desandan) yaklaşık olarak 55.000 nöron bulunur. Anatomik olarak komşusu olan medial vestibüler çekirdek ile karıştırılır. Temel olarak vestibüler uç organların makulasından kaynaklanan afferentleri alır. Inferior vestibüler çekirdeğin diğer çekirdeklerle ve serebellumla bağlantılı geniş bir efferent sinir ağı vardır. Bu özelliği ile diğer vestibüler yapılar ile bütünleşmeyi sağlamaktadır (59, 62).

Lateral vestibüler çekirdek (Deiters) yaklaşık 25 000 nöron bulunur. Semisiirküler kanallardan, utrikül ve sakkülden sinir lifleri alır. Ayrıca serebellumdan gelen bilgileri alır. Bu çekirdekten çıkan efferentler lateral vestibülospinal traktusu meydana getirir, vücut postürünü ve dengeyi korumada rol alır (59, 62).

2.4.2.2. Serebellum

Serebellum vestibüler organlardan gelen uzaysal bilgileri kalıcı ve her seferinde tekrar edilmesini sağlayacak bilgiler haline getirir. Hızlı gerçekleşen vücut hareketlerinde dengeyi sağlayacak bir öngörücü sistem olarak çalışır. Serebellumun flocculonodüler lobu semisirküler kanallardan kaynaklanan dinamik denge uyarıları ile bağlantılıdır. Bu lobların veya semisirküler kanalların hasarı sonucu meydana gelen belirtiler birbirine çok benzer. Bu yapılarda meydana gelecek herhangi bir hasar sonucunda hızlı gerçekleşen vücut hareketlerde dinamik dengenin bozulmasına neden olur. Flocculonodüler lobların statik denge üzerinde etkisinin olmadığı serebellum uvulasının statik dengede rol oynadığı düşünülmektedir (61, 62, 63).

2.4.2.3. Vestibüler Sistem Nöronlarının Motor Çıkışı

a) Vestibülooküler refleks çıkışı

Vestibülooküler refleks (VOR) in çıkış nöronları ekstra oküler kasları innerve eden oküler motor nükleustur. Vestibüler çekirdeklerden gelen uyarılar 2 yolla oküler motor nükleusa ulaştırılmaktadır. Bu yollardan biri lateral vestibüler nükleustan çıkan traktustur ve bu yol horizontal VOR anında vestibüler nükleustan ipsilateral abducens nükleusa (lateral rektus) uyarılarını ulaştırır.

Bir diğer yol ise VOR ile alakalı diğer uyarıların hepsinin oküler motor nükleusa taşındığı Medial Longitudinal Fasikülüstür (64, 65).

b) Vestibülospinal Refleks Çıkışı

Vestibülospinal refleks (VSR) çıkış nöronları, iskelet kaslarına uyarı ileten spinal kord gri cevher ön boynuz hücreleridir. VSR mekanizması VOR mekanizmasına kıyasla daha komplike çalışır. Çünkü düşmenin engellenmesi için birçok kompleks mekanizma aynı anda çalışır. VSR, VOR'a göre otolitik organlardan gelen doğrusal hareketler ile ilgili gelen girdilere daha fazla ihtiyaç duymaktadır. Vestibüler nükleusları spinal kord ön boynuz hücrelerine bağlayan üç ana beyaz cevher yolu bulunur.

I- Lateral Vestibülospinal Trakt

İpsilateral lateral vestibüler nükleustan köken alır. Girdilerin çoğu serebellum ve otolit organ kaynaklıdır. Bu trakt özellikle yerçekimine karşı ve özellikle de alt ekstremitelerin motor aktivitesini kontrol etmektedir.

II- Medial Vestibülospinal Trakt

Kontra lateral medial ve superior vestibüler nükleuslardan köken almaktadır. Semisirküler kanallar kaynaklı gelen dairesel hareket girdilerine karşı başın uygun pozisyona konumlandırılmasını sağlar. Servikal spinal kord içinde Medial Longitudinal Fasikülüs içinde aşağı iner ve boyun kaslarını uyarır.

III- Retikülospinal Trakt

Tüm vestibüler nükleuslardan duyusal girdi alır (64).

2.4.2.4. Vestibüler Refleksler

a) Vestibülooküler Refleks (VOR)

VOR'un başlıca görevi kafa hareketi yapılırken gözün sabitlenmesini sağlamaktır. Vestibülooküler refleks için direkt ve indirekt yollar vardır: Direkt yol vestibüler nükleuslar ile oküler motor nöronların bağlantısından oluşmaktadır. İndirekt yol ise multisinaptiktir ve retiküler cisimde kısa ve uzun aksonal bağlantılar içermektedir.

b) Vestibülospinal Refleks (VSR)

VSR'nin temel görevi vücudu stabil ve denge halinde tutmaktır. Vestibülospinal refleksin çalışma prensibi şöyledir: Kafa bir tarafa eğildiğinde semisirküler kanallar ve otolit organlar uyarılır. Endolenf hareketi sonucu kupulada tüy hücrelerinde uyarılma meydana gelir. Vestibüler sinir ve vestibüler nükleuslarda uyarılma olur. Buradan çıkan veriler spinal korda lateral ve medial vestibülospinal trakt aracılığıyla ulaştırılır. Vücudun eğildiği tarafta ekstansör, karşı tarafta ise fleksör aktivite uyarılır. Böylece vücut postürü sağlanmış olur (64, 65, 66, 67).

c) Vestibülokollik Refleks (VCR)

VCR boyun kaslarının üzerinde etki göstererek kafanın stabilizasyonunu sağlar. Hızlı vücut ve kafa hareketlerinde duyuşal girdilerin doğru bir şekilde işlenmesi vücudun dengesinin sağlanması için önemlidir. Bu yüzden vestibüler sistem ile santral sinir sistemi birlikte çalışırlar. Bununla birlikte vestibüler sistemde meydana gelen sorunların doğru teşhis ve tedavisinin yapılması vestibüler sistemin hangi prensipler ile çalıştığının doğru bilinmesiyle mümkün olacaktır (64, 65, 66, 67).

2.4.2.5. Video Head Impulse Test (V-HIT)

Head Impulse Test, Halmagyi ve Curthoys tarafından 1988 yılında geliştirilmiş olup, baş dönmesinin nedenlerini araştırmak için kullanılan, hızlı ve pasif baş hareketleri ile VOR arkının değerlendirilmesine olanak sunan kolay uygulanabilen bir test yöntemidir (68, 69). Aw ve ark. (70) ile Halmagyi ve ark. (71) hastanın başı farklı pozisyonlarda bulunurken her bir semisirküler kanalın ayrı ayrı değerlendirebilmesinin mümkün olduğunu doğrulamışlardır.

HIT'in temel prensibi, gözler uzaktaki bir hedef noktaya bakarken pasif olarak baş hızlıca ve aniden bir tarafa doğru itildiğinde, gözlerin hedefte kalmasına dayanır. Bakıştaki bu süreklilik, gözlerin yaklaşık olarak baş ile aynı hızda ve baş hareketine aksi yönde hareket etmesiyle gerçekleşmektedir. Gözlerde oluşan bu telafi edici yavaş faz

hareketi, bilateral lateral semisirküler kanalların uyarılması ve disinaptik VOR arkı sisteminin devreye girmesiyle sağlanmaktadır (72).

Unilateral SSK disfonksiyonu olan bazı hastalarda, baş hareketleri sırasında gözleri hedefe geri getirmek için küçük düzeltici sakkadlar oluşmaktadır. Fakat bu sakkadlar gözle fark edilemeyebilir. Bu gizli sakkadlar kafa hareketi sırasında oluştuklarından ve çok hızlı olduklarından dolayı çıplak gözle görülemezler. Kanal fonksiyonun tamamen yokluğunda bile gizli sakkadlar oluşabilir (69).

Kafa hareketlerini tespit edebilecek sensör ve yüksek hızlı, yüksek çözünürlüklü kameraların eklenmesiyle oluşturulan ekipmanlar sayesinde son yıllarda kullanılmaya başlanan video head impulse test, gözlerin hareket hızını ve gizli sakkadları ölçebilen, invaziv olmayan ve ayrıca klinik kullanımı basit, objektif bir test yöntemidir. Video head impulse testin (V-HIT) doğruluğu, vestibüler yetersizlik tanısı koyulmasında “altın standart” olarak kabul edilen skleral araştırma bobini tekniğiyle karşılaştırılarak gösterilmiştir. Sağlıklı ve hasta kişilerde VOR arkının performansı değerlendirilmiş; aynı göz hareketi yanıtları, bu iki bağımsız yöntemle ölçülmüş, karşılaştırılmış ve her ikisinin de aslında temel olarak aynı yanıtı gösterdiği bulunmuştur (69).

V-HIT uygulanırken, hastanın gözüne tam oturacak şekilde en küçük hareketleri bile algılayan yüksek frekans (250 Hz) bir video kamera ve gözün görüntüsünü bu video kameraya yansıtan şeffaf bir aynanın olduğu gözlük takılır. VOR yanıtları, hastanın tahmin edemeyeceği şekilde (2 sağa 1 sola, 1 sağa 1 sola gibi) rotasyonlar yaptırılarak elde edilir. Baş orta hatta ve gözler karşıya bakarken sağa ve sola hareketler lateral semisirküler kanalları uyarır. Baş sağa belli bir açıda çevrilip aşağı yukarı rotasyon yapıldığında LARP (Left Anterior Right Posterior) semisirküler kanallar ve baş sola çevrilip aşağı yukarı rotasyon yapıldığında ise RALP (Right Anterior Left Posterior) semisirküler kanallar uyarılmaktadır (73).

Patolojik sakkadlar süreklilik göstermektedir. Covert yani gizli sakkadın süresi önemlidir. Kafa hareketi bittikten sonraki 70 ms civarında gizli sakkadlar, 200 ms civarında ise açık sakkadlar ortaya çıkar. Sakkad amplitüdlere değerlendirilmeler için

önemlidir. Eğer kafa hareketinin amplitüdünden düşükse, büyük olasılıkla sakkad değildir. Pratikte normal sağlıklı bireylerin VOR kazancı 0,8-0,9 civarındadır (73).

2.4.2.6. Uyarılmış Vestibüler Miyojenik Potansiyeller (VEMP)

a) Servikal VEMP (C-VEMP)

VEMP testi spesifik vestibüler sıkıntısı olan kişilerde tanısal amaçla kullanılan bir testtir. Kısacası C-VEMP, tonik olarak kasılmış sternokleidomastoid kası üzerine yerleştirilen yüzeysel elektrodlarla kaydı yapılan kısa latanslı EMG cevaplarıdır (74, 75, 76, 77).

VEMP cevaplarının vestibulokokolik refleksin sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. C-VEMP testi otolit organ fonksiyonunu, inferior vestibüler sinir ve sakkulokokolik refleks arkın fonksiyonel bütünlüğünü değerlendirmek amacıyla kullanılan basit ve invaziv olmayan bir test yöntemidir. Robertson ve Ireland (79) 1995 senesinde VEMP cevabının refleks yolunun sakkülden başlayıp inferior vestibüler sinir aracılığıyla lateral vestibüler nükleusa ve lateral vestibülospinal trakt yoluyla SKM 'ye ulaştığı söylediler (76, 77, 78).

1994'de, Colebatch ve ark. (78) klik uyarılarla ortaya çıkan VEMP kayıtlarının güvenilir bir prosedürünü yayınladılar. Bu yazarlar, kaydı SKM üzerine yerleştirdikleri elektrotlardan aldılar. Bu cevapların dört komponentini latanslarına göre p13, n23, n34 ve p44 olarak isimlendirdiler.

Normal C-VEMP sonucunda pozitif ve negatif dalga ortaya çıkar. İlk pozitif-negatif dalga görüntüsü genellikle p13-n23 olarak tanımlanmaktadır. Latansı erken ortaya çıkan bu dalgalar katılımcıların büyük çoğunluğunda görülmüştür (78). Bu cevaplardan sonra n34-p44 gibi ek ortaya çıkabilir, fakat bu dalgalar normal katılımcılarda çıkmayabilir. p13-n23 dalga kompleksi ipsilateral olarak elde edilirken, n34-p44 kompleksi uyaran sonucu iki taraf kaydında da ortaya çıkar (80, 81, 82).

VEMP dalgaları yüksek ses şiddeti sonucunda ortaya çıkar. Yaklaşık olarak 90-100 dB klik ya da tone-burst uyarılarla normal cevap alınmaktadır. Titreşimi daha iyi aktarmak için düşük frekans uyarılar kullanılmaktadır. Bu uyarılar 300-500 Hz tone-burst uyarılardır (81).

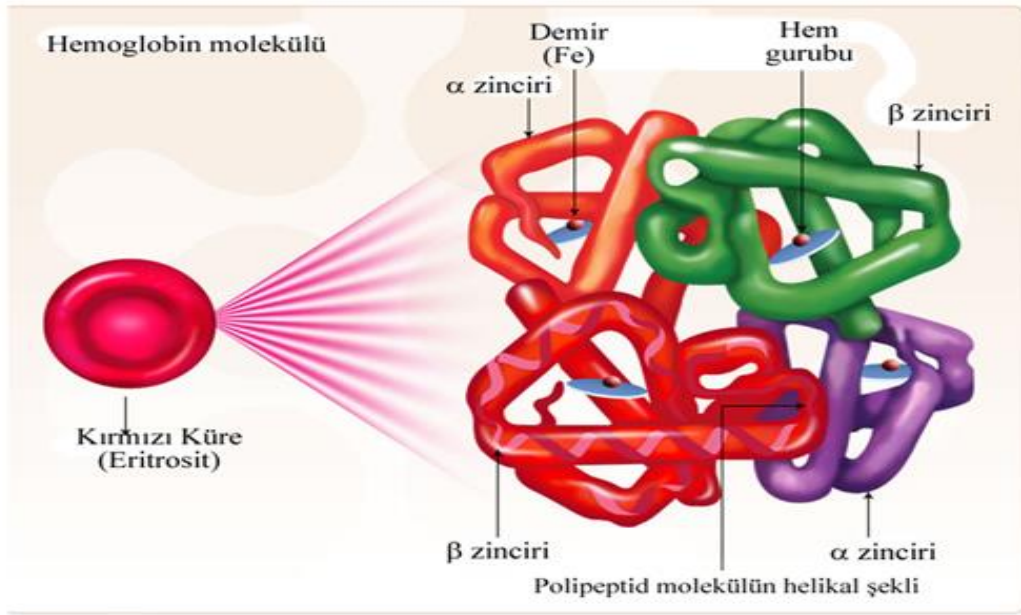
Lee ve ark. (83) tarafından 2008 yılında yapılan bir çalışmada 60 yaşın üstündeki bireylerde VEMP cevap amplitüdlerinde düşüş, latanslarda ise uzama gözlendiği ve ayrıca bu yaş grubundakiler için ayrı bir VEMP standardının oluşturulması gerektiği belirtilmiştir. 20-60 yaş arasındaki vakalarda ise p13-n23 dalgalarının latans ve amplitüdlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca cevaplar arasında sağ kulak, sol kulak farkı bulunmamaktadır.

SKM kasından cevap alınması için, negatif elektrodun kasin 1/3 karın kısmına, pozitif elektrodun ise kasin sternumla birleştiği sternumun üst kısmına ve toprak elektrodun ise alına yerleştirilmesi gerekmektedir ve bu şekilde en iyi cevapların alındığı ortaya konulmaktadır (84, 85).

2.5. Talasemi

2.5.1. Hemoglobin yapısı

Kırmızı kan hücrelerindeki baskın protein olarak tanımlanan hemoglobin(Hb), akciğer ve vücut dokuları arasındaki protonların, karbondioksit ve oksijenin taşınmasıyla sorumlu olan bir metalloproteindir. Hemoglobin, 4 adet hem ve 4 adet globin zincirinden oluşmaktadır. Hem yapısında 4 tane pirol halkası ve ayrıca 1 tane demir atomu (Fe) bulunmaktadır. Globin zincirleri ise protein yapıdadır. Ayrıca hemoglobinler tetramer yapıda olup iki adet “ α -benzeri” ve yine iki adet “ β -benzeri” globin peptidi içermektedir (şekil 5) (86).



Şekil 5. Hemoglobinin yapısı (87).

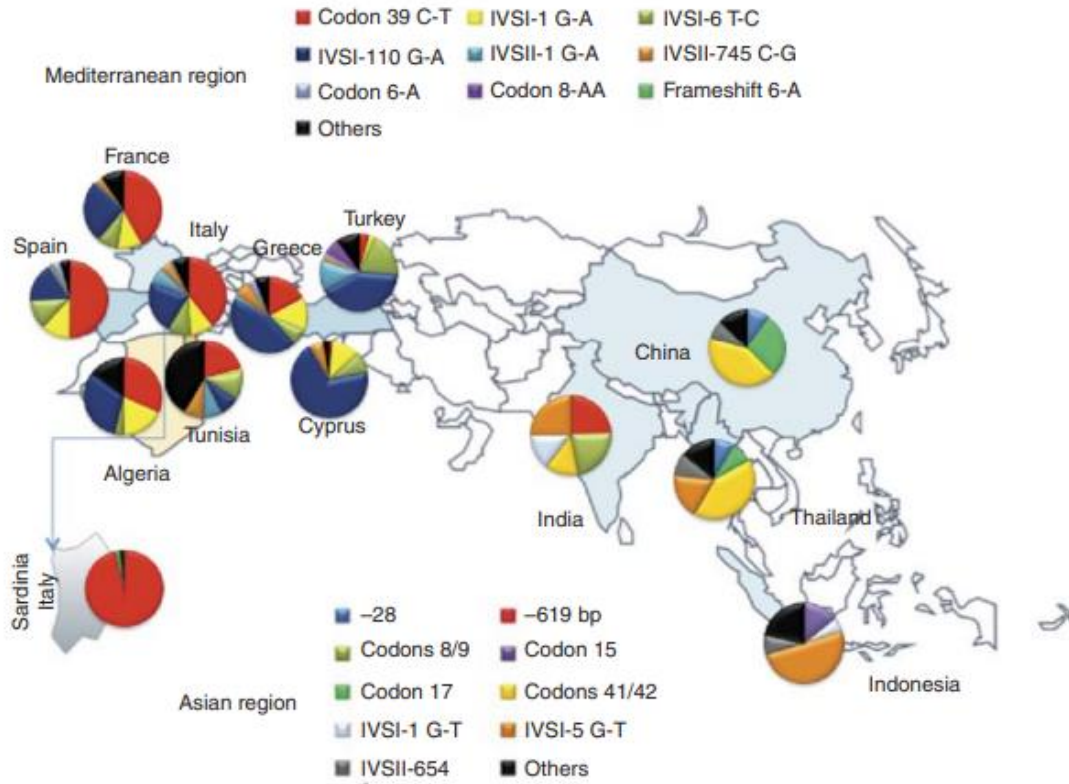
2.5.2. Talasemi Tanımı

Talasemi, hemoglobin molekülünü meydana getiren globin zincirlerinden bir tanesinin veya birden fazlasının yapılamaması veya az miktarda yapılmasıyla karakterize olan otozomal resesif geçişli kalıtsal hastalıklar grubunda bulunmaktadır . Talasemi, Yunancada deniz anlamına gelen “Talas” ve kan anlamına gelen “emia” kelimelerinin birleşmesiyle “ deniz kenarında görülen anemi” anlamına gelmektedir. Cooley Anemisi olarak da tanınmaktadır (88,89).

2.5.3. Talasemi Epidemiyolojisi

Talasemi özellikle yüksek oranda Akdeniz havzasında, Afrikanın tropik ve subtropik alanlarında, Güney ve Güneydoğu Asya’da ve Ortadoğu bölgesinde görülür (90). Bu alanlara Talasemi Kuşağı adı verilmektedir. Kuzey Afrika, Ortadoğu, Hindistan, Güneydoğu Asya, Çin gibi sıtmanın sıklıkla görüldüğü ülkelerde yüksek oranlarda gözlenmektedir. Talaseminin en sık görüldüğü bölgeler Maldivler (%18), Kıbrıs (%14), Sardunya (%10,3) ile Güneydoğu Asya’dır(%3-5) (91). Talaseminin dünya genelindeki mutasyon çeşitliliği ve sıklığı şekil 6’da gösterilmiştir. Ülkemizin talasemi ile yaklaşık olarak 80 yıllık bir geçmişi vardır. Türkiye’de β -talasemi majörlü hasta ilk olarak

1941'de bildirilmiştir(92). 1971'de Çavdar ve Arcasoy (93), β -talasemi genel görülme sıklığının %2,1 olduğunu raporlamışlardır.



Şekil 6. Talasemi mutasyonlarının ülkelere göre dağılımı (94).

2.5.4. Talasemi Patofizyolojisi

Talasemi α , β , γ , δ olarak tanımlanan Hemoglobin zincirinin ya da zincirlerinin az sayıda veya hiç yapılamamasıyla oluşur. Bu tanıma dayanarak, alfa zincir yapımı azlığı ya da yokluğu alfa talasemiye neden olur. Yine aynı sebepten dolayı beta zincir yapım azlığı ya da yokluğu beta talasemiye neden olur. Beta zincir yapımı hiç yoksa β^0 , beta zincir yapımı az yapılıyor ise buna β^+ , kısmen yapılıyor ise β^{++} talasemi adı verilmektedir (95).

Beta talasemi patofizyolojisinin üç temel bileşeni vardır: Birincisi ve en önemlisi; eritrosit öncüllerinin farklı oranda intramedüller yıkımıyla birlikte meydana gelen

inefektif eritropoezdir. İkincisi; alfa zincir inklüzyonları içeren olgun eritrositlerin yıkımından kaynaklanan hemolizdir. Üçüncüsü ise; Hemoglobin sentezindeki genel azalmadan dolayı kaynaklanan hipokrom ve mikrositik eritrositlerdir (96).

2.5.5. Talasemi Genetiği

Hb sentezi, 16. kromozom (α -benzeri globinler) ve 11. kromozom (β -benzeri globinler) üzerinde bulunan gen kümeleri tarafından kontrol edilmektedir. α gen ürünü, yetişkin Hb'in ana formu olan HbA'yı ($\alpha_2\beta_2$) oluşturmak için β gen ürünüyle birleşir. Fetal yaşamda, 11. kromozom üzerinde de bulunan 2 γ gen, α -globin genleriyle birleşerek HbF ($\alpha_2\gamma_2$) oluşturmaktadır. HbF'den HbA'ya kademeli bir geçiş, doğumdan önce başlamakta ve büyük oranda 6 aylık bir sürede tamamlanmaktadır (97).

Homozigot β -talasemi yani Cooley anemi, sağlıklı yetişkin bireylerin hemoglobininde bulunan β -globin zincirinin azalması (β^+) ya da hiç üretilmemesiyle (β^0) karakterize bir ağır kalıtsal hastalık olarak bilinmektedir.

İnsanlarda ağır otozomal resesif monogenik bozuklukların en çok görülen grubu olan hemoglobinopatiler, globin genlerinde ya da bunların yakınındaki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (98). Normal insanlarda her kromozomda 2 alfa globin geni (α_1 ve α_2) olmak üzere toplamda 4 gen ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$) bulunmaktadır. Normal alfa genleri ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$), bir genin eksikliği ($-\alpha/\alpha\alpha$), iki alfa geni eksikliği ($-\alpha/-\alpha$, $--/\alpha\alpha$), üç alfa geninin eksikliği (Hb H hastalığı ($-\alpha/--$)) ve dört alfa geninin eksikliği (Hidrops fetalis ($--/--$)) olarak ifade edilir. Alfa talaseminin 2 tipi bulunmaktadır. Bunlardan α -globin zincirinin yokluğuyla karakterize edilen α^0 -talasemi, diğeriyse hematolojik bulguları tam belirgin olmayan α^+ -talasemidir (99).

β -Globin geni, her kromozomda bir alleli olan 11. kromozom üzerinde bulunur. Belirlenen β -globin geninin birçok farklı mutasyon türü bulunmaktadır. Ayrıca 300'den fazla mutasyon olduğu bildirilmiştir (100). β -globin gen kümesindeki farklı mutasyonlar, şiddetli anemiye sebep olan 2 alfa ve 2 beta-globin zincirinden ($\alpha_2\beta_2$) oluşan, yetişkin hemoglobinin azalması ya da olmamasıyla sonuçlanır. Bu bozukluk, azalmış HbA üretimi (β^+ talasemi) ya da β -globin sentezinin tamamen yokluğu ile karakterizedir (β^0

talasemi). İnsanlarda α ve β -globin proteinindeki dengesizliğin derecesi, beta talaseminin klinik şiddetiyle doğrudan bağlantılı durumdadır (101).

2.5.6. Beta Talasemide Klinik Bulgular

Klinikte beta talasemiler 3 ana grupta incelenmektedir. Tekrarlayan transfüzyonlara ihtiyaç duyan Beta-Talasemi Majör, nispeten daha hafif, transfüzyon ihtiyacı az olan ya da hiç olmayan Beta-Talasemi İntermedia, heterozigot taşıyıcı olan, yalnızca hafif anemiyle seyreden tipi talasemi minördür (102).

2.5.6.1. Beta-Talasemi Majör (Homozigot β -Talasemi)

Cooley anemisi olarak da adlandırılan beta talasemi majörde klinik farklılıkları oluşturan durum az ya da hiç üretilmeyen β -globin zincirlerine karşılık α -globindeki görece fazlalıklardır. Kliniğin temeli, α -globin zincirlerinin birikmesi ve düşük eritrosit hemoglobini sebebi ile oluşan kronik hemolitik anemidir. Talasemi Majörlü doğan bebekler ilk aylarında yüksek HbF sebebiyle asemptomatik olup 4-6 ay civarında HbF'in yerini HbA almaya başlaması ile semptomatik hale gelir. Bunun sonucunda yetersiz beslenme, solukluk, büyüme gecikmesi ve sık enfeksiyonlar meydana gelmektedir. Etkisiz eritropoez kemik iliğini genişleterek kemik incelmesi ile talasemi majöre özgü kemik deformitelerine sebep olmaktadır. Örnek olarak yüzde frontal kemiklerdeki belirginlik, burun kökündeki basıklık, maksillar kemikteki öne doğru büyüme, diş gelişiminde anomaliler ve daha çok adolesan dönemdeki osteoporoza bağlı kırıklar gösterilebilir. Tedavisi iyi uygulanmamış olgularda belirgin hepatosplenomegali ile sarılık ve hemosiderozise bağlı bronz cilt, safra kesesi taşları görülebilmekte ve dahası tedavisiz vakalar ilk on yılda ölebilmektedirler. Fakat güncel tedaviler ile hastalar çok daha uzun süre yaşatılabilmektedir. Talasemi majörde en erken ikinci ayda en geç ise ikinci yaşta transfüzyon gereksinimi gelişmektedir. Tekrarlanan kan transfüzyonları, etkisiz eritropoez ve hemoliz ile gastrointestinal sistemden artmış emilim vücutta demir birikimini arttırarak en çok endokrin organlarda, kalpte ve karaciğerde toksik

etkilerini göstermektedir. Tedavisiz bireyler yirmili yaşlarda kalp yetmezliği ile ari talasemi minörler yüzünden hayatını kaybetmektedir. Karaciğerdeki demir birikimi transanımazlarda yükselmeye ve önemli düzeyde fonksiyon bozukluğuna sebep olabilmektedir. Bu etkilerin birçoğunun etkili düzeyde şelasyon tedavisi ile önüne geçilebilmektedir (102, 103, 104).

2.5.6.2. Beta-Talasemi İntermedia

Beta-talasemi intermedia'da etkisiz eritropoez, anemi ve demir birikimi kliniğın ağırlığını oluşturmaktadır. Erişkin olana kadar belirti göstermeyebileceği gibi daha ciddi klinik bulgular ile karakterize hastalar sıklıkla 2-6 yaş arasında tanı almış olurlar ve nadiren veya hiç transfüzyon ihtiyacı olmadan hayatlarına devam edebilmektedirler. Ancak büyüme ve gelişme geriliği ile beraber altta yatan moleküler patoloji, alfa gen sayısı, etkisiz eritropoez derecesi, kronik anemi ve kronik anemiye bağlı artmış gastrointestinal demir emilimi ve birikimi sebebiyle talasemi majördeki gibi organ fonksiyon bozuklukları görülebilir. Hastalarda hafif veya orta derecede hepatosplenomegali olabilmektedir. Talasemi intermedia hastalarında hemoglobin genellikle 6-7 g/dl' nin üzerinde, HbF %10-50, HbA2> %4 oranında bulunur. Talasemi majör ve intermedia arasında ayırım her zaman rahat bir şekilde yapılamamaktadır. Bu sebeple uygun tedavi için klinik, hematolojik, genetik ve moleküler teknikler kullanılarak bu hastalıklar ayırt edilmelidir (104, 105, 106).

2.5.6.3. Beta Talasemi Minör

Beta-talasemi minör taşıyıcıları sıklıkla hafif bir anemi şeklinde seyretmekle beraber çoğu zaman klinik olarak asemptomatiktir. Her iki ebeveyn de taşıyıcı olduğu durumda, hamilelikte homozigot talasemi olan çocuk sahibi olma olasılığı %25'dir. Tek bir β^+ ya da β^0 alleli alan bireyler genellikle beta-talasemi minör olmaktadır. Beta-talasemi taşıyıcılarının genellikle HbA seviyeleri yükseltilmiş ve aynı zamanda yalnızca

hafif bir hipokrom anemisi bulunmaktadır. Bu tip hastalar özel bir tedaviye gereksinim duymazlar, fakat gereksiz demir takviyelerinden kaçınmalıdırlar (107, 108).

2.5.7. Beta Talasemi Majörde Demir Birikimi

Talasemi hastalarında, gerek transfüzyonlar sonucu gerekse gastrointestinal yoldan demir emiliminin artmasıyla bir süre sonra vücut demir yükü artar. Transfüzyona bağımlı olan talasemi hastalarında demir yüklenmesinde ana sebep kan transfüzyonları iken, transfüzyona bağımlı olmayan talasemilerde demir yüklenmesinin ana sebebi artmış gastrointestinal emilimdir. Sürekli ve düzenli transfüzyon, vücutta demiri uzaklaştıracak bir mekanizma olmadığından dolayı demir birikiminene sebep olmaktadır. Transfüzyon tedavisi alan talasemi hastalarında vücuttaki demir yükünün gösterilmesi için tanı yöntemi olarak serum ferritin miktarı incelenmektedir. İnsanlardaki demir miktarı yaklaşık olarak 3-4 gramdır. İnsan vücudundaki demirin %65'i Hb'de, %22'si hemosiderin ile ferritinde, %10'u miyoglobinde, %3'ü sitokrom, katalaz gibi hem içeren enzimlerde ve %0,1 oranında da transferrinde bulunur. Vücuttaki demir yükünün seviyesini belirlemede en çok kullanılan gösterge serum ferritin düzeyidir. Serum ferritin düzeyi normal şartlarda <300 ng/ml olup, 1000-2500 ng/ml arasındaki değerler orta, 2500 ng/ml üzerindeki değerler ise ağır demir yüklenmesi olduğunu işaret eder. Vücutta fazla demir bulunduğu zaman, demir birikim kapasitesi aşıldığı zaman, başta dalak, karaciğer, kalp, kemik iliği, endokrin bezler olmak üzere neredeyse tüm dokularda demir birikimi meydana gelmektedir (109).

2.5.8. Demir Şelasyonu

Talasemi hastalarında en önemli morbidite ve mortalite sebebi hemokromatozistir. Şelasyon tedavisinin amacı, tekrarlanan kan transfüzyonlarıyla biriken demir yükünün azaltılması ve buna bağlı oluşan organ hasarının önlenmesidir. Talasemide demir şelasyonu tedavisine, ilk 10-15 transfüzyon sonrası ya da serum ferritin düzeyinin 1000mg/L seviyesinin üzerine çıktığı durumlarda başlanması kabul

görmüştür. Kısa sürelerle noninvaziv takip olanağı sağlayan serum ferritin 3-4 ay aralarla düzenli takip edilir ve devamında serum ferritin düzeyi 500-1000 mg/L arasında tutulmak amacıyla şelasyon programı planlanır. Şelasyon tedavisi için parental ilk kullanılan ajan olan DFO haftada 5-7 gün 8-12 saatlik subkutan infüzyonla ya da intravenöz olarak verilmektedir. DFO kullanımının zorlukları, meydana gelen komplikasyonlar ve hasta uyumsuzluğu gibi durumlar oral şelatörlerin geliştirilmesine yönlendirilmiş ve deferiprone ile deferasirox adlı 2 oral şelatör keşfedilmiştir. Kullanım kolaylık sağlaması ve hasta uyumunun yüksek olması sebebi ile daha başarılı şelasyon tedavisi uygulandığı görülmektedir (110, 111, 112).

2.5.9. Beta Talasemi Majörde Ototoksik etki

Talasemilerin en şiddetli formu olan Beta-talasemi majörün klinik belirtileri yaşamın ilk aylarında ortaya çıkmamaktadır. Bu sendromun başlıca belirtileri şiddetli anemi, transfüzyon gereksinimi ve aşırı demir yüklenmesinden kaynaklı diğer birçok sorundur. Talasemi majör hastalarda görsel ve işitsel toksisite rapor edilmiştir. Birçok mekanizma bu durumu açıklamak için ileri sürüldü ve birbiriyle çelişen sonuçlar bildirilmiştir. İç kulağın anatomik ve fizyolojik yapısı nedeni ile işitsel toksisiteye neden olan mekanizmanın vestibüler sistem üzerine de etkileri olabilir. Yüksek DFO rejimleri alan hastalarda kokleadaki hücrelerin lezyonuna bağlı olarak yüksek frekanslı sensorinöral işitme kaybına sebep olan DFO ototoksitesi bildirilmiştir (113, 114, 115, 116, 117).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Yeri

Çalışmamız prospektif kesitsel bir çalışma olup 2019 Temmuz-2020 Kasım tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı ve Çukurova Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Anabilim Dalı ile birlikte yürütülmüştür. Çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji Ünitesinde yapılmıştır.

3.2. Çalışma izni ve etik kurul onayı

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji Yüksek Lisans tezi olarak yapılmıştır. Çukurova Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 05.07.2019 tarih ve 90 sayılı toplantı kararı ile (Ek1) araştırmanın uygulanmasında sakınca görülmediği bildirilmiş ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı ve Çukurova Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Anabilim Dalı Başkanlığının bilgisi, desteği ve akademik kurul kararları ile yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen bütün olgulara etik kurul izni alınırken uygulaması belirlenen "Aydınlatılmış Gönüllü Olur Formu" (Ek 2) imzalatılmıştır.

3.3. Bireyler

a) Şelasyon tedavisi alan hasta grubu

Şelasyon tedavisi alan hasta grubu Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji bölümünde tedavi gören 40 hastadan oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. En az bir yıldır düzenli şelasyon tedavisi programına alınan,
2. 10-30 yaş arasında olmak,

3. Periferik ve santral vestibüler bir rahatsızlık geçirmeme,
4. Görme problemi olmama,
5. Vestibüler testler sırasında baş rotasyonuna engel olabilecek servikal bölge problemi olmaması,
6. İletim tipi işitme kaybı olmaması,
7. İşitme ve vestibüler sistemini etkileyecek başka ek bir problem olmaması olarak belirlendi.

b) Kontrol Grubu

Çalışmaya, kontrol grubunu oluşturmak üzere araştırma hakkında ayrıntılı bilgi verilen ve çalışmayı kabul eden 25 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 10-30 yaş aralığında olmak,
2. Vestibüler sistem patolojisi yapabilecek ilaç kullanım öyküsü olmaması,
3. Vestibüler sistemi etkileyebilecek sistemik ve metabolik hastalığı olmaması,
4. İşitme ile ilgili şikayeti olmamak,
5. Bilinen herhangi bir hastalığı olmamak ve ilaç kullanmamak
6. Baş dönmesi ve/veya dengesizlik şikayeti olmamak
7. Görme problemi olmamak.
8. Vestibüler testler sırasında baş rotasyonuna engel olabilecek servikal bölge problemi olmaması olarak belirlendi.

Bu kriterlerin herhangi birini karşılamayan, çalışmaya gönüllü olmayan ve çalışma esnasında testi tamamlayamayan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

3.4. Yöntem

3.4.1. Çalışma Planı

Yukarıda belirtilen özelliklere uygun olan olgulara Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nu doldurduktan sonra saf ses ve konuşma odyometrisi ile işitme eşikleri belirlenmiş ve akustik empedans ve akustik refleks testleri uygulanmıştır. Hastalara vestibüler fonksiyonları değerlendirmek amacıyla C- VEMP ve V-HIT testleri uygulanmıştır.

3.4.2. Veri Toplama Yöntemi

3.4.2.1. İşitsel Verilerin toplanması

a) Saf Ses Odyometri ve Konuşma Testleri

Çalışmaya alınan bireylere değerlendirmeler, Interacoustic marka AC-40 klinik odyometre cihazı ve TDH-39 kulaklık kullanılarak yapılmıştır. Saf ses hava yolu işitme eşikleri 250-8000 Hz aralığında belirlenmiştir. Kemik yolu işitme eşikleri ise 500-4000 Hz aralığında B71 kemik yolu vibratör kullanılarak belirlenmiştir. Saf ses ortalamaları (SSO); 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz işitme eşikleri toplanıp 4'e bölünerek hesaplanmıştır.

SSO göre sınıflandırma aşağıdaki gibidir;

≤15 dB Normal işitme

16-25 dB→ Çok hafif derecede işitme kaybı

26-40 dB→ Hafif derecede işitme kaybı

41-55 dB→ Orta derecede işitme kaybı

56-70 dB→ Orta-ileri derecede işitme kaybı

71-90 dB→ İleri derecede işitme kaybı

>90 dB→ Çok ileri derecede işitme kaybı olarak sınıflandırılmıştır (59).

Konuşma odyometrisi olarak; konuşmayı alma eşiği (SRT), konuşmayı ayırt etme skoru (SDS) belirlenmiştir.

b) Akustik Empedans ve Akustik Refleks Testleri

Değerlendirme, Interacoustics marka AZ 26 model ve GSI marka Middle Ear Analyzer cihazı kullanılarak 226 Hz probe tone kullanılarak timpanometrik ölçümler yapılmış olup akustik refleks eşikleri bilateral 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz aralığında kontralateral olarak belirlenmiştir.

3.4.2.2. Vestibüler Verilerin Toplanması

a) C-VEMP Testi

Hastadan test sırasında dik bir pozisyonda oturması ve test edilen kulağın kontralateraline doğru baş rotasyonu yapması istenmiş ve böylece SKM kası tonik aktivasyonunun sağlanması amaçlanmıştır. Aktif elektrot SKM kası 1/3 orta karın kısmına, referans elektrot SKM kasının sternuma yapıştığı sternoklavikular eklem üzerine ve pasif elektrot alın ortasına yerleştirildi. GSI Audera ekipmanı kullanılarak, uyarı verilen kulak tarafındaki SKM cevapları kaydedilmiştir. Uyarı insert kulaklık yardımıyla verilmiştir. 100 dB nHL uyarı şiddeti kullanılmıştır. Uyarı olarak iniş-çıkış süresi 1 ms plato süresi 7 ms olan 500 Hz tone burst uyarı kullanılmıştır. Elektromyografi sinyalleri amplifiye edilmiş, 100 Hz altı ve 3000 Hz üzerinde filtre edilmiştir. Uyarı hızı 5/sn ve analiz süresi 100 ms ayarlanmıştır. Cevaplar 200 uyarı cevabının ortalaması alınarak elde edilmiştir.

b) V-HIT

Çalışmaya alınan tüm bireylere, V-HIT cihazı (Otometrics, ICS Impulse) ile test uygulandı. Üzerinde monoküler kameranın bulunduğu 60 gr ağırlığındaki özel video gözlükten alınan veriler monitöre aktarıldı. Bireyler, duvardan yaklaşık 1 metre uzaklıktaki sandalyeye oturtuldu. Bireylerin karşısındaki duvara, göz seviyesinde ve görebileceği büyüklükte bir işaret yapıştırıldı. Cihazın gözlüğü bireylere sıkıca takıldı ve gözlüğün hareket etmesi engellendi. Bireylere önceden tahmin edemeyecekleri şekilde düzensiz bir şekilde baş hareketleri uygulandı.

Bireylere test uygulaması yapılmadan önce cihazın kalibrasyonu yapıldı. Kalibrasyon için gözlük kamerasının üst dış köşesinde bulunan 2 adet lazer ışığı açıldı. Bireylerin, lazer ışıklarını duvardaki sabit hedefi ortasına alacağı şekilde başını oynatmadan sabit olarak kalması istendi. Daha sonra bireylerden, başlarını oynatmadan sadece gözleriyle duvardaki belirli aralıklarla yanıp sönen kırmızı lazer ışıklarına bakmaları istendi. Böylece cihazın kalibrasyonu tamamlanmış oldu.

Lateral SSK uyarımında, bireyden düz bir şekilde karşı duvardaki objeye bakması istendi, her iki elle başı kavranarak düzensiz ve tahmin edemeyeceği şekilde sola ve sağa küçük açılarla baş itme hareketleri uygulandı. Hareket açısının ve yeterliliğinin kontrolü cihaz aracılığı ile yapıldı.

Anterior ve posterior SSK'larda uyarım için birey düz bir şekilde karşıya bakarak otururken teste başlandı, sağ anterior ve sol posterior SSK'ların birlikte uyarımı yapıldı. RALP uyarımı için baş sol çapraz pozisyona doğru cihazın istediği açı aralığında çevirildi. Bireye cihazın yeterli gördüğü açı ve hız ile 20'şer adet öne ve arkaya doğru itme hareketi uygulandı.

Sol anterior ve sağ posterior SSK'ları uyarım için bu kez baş sağ çapraz pozisyona doğru çevrildi. RALP uyarımı için yapıldığı gibi yine 20 şer adet öne ve arkaya doğru itme hareketi uygulandı.

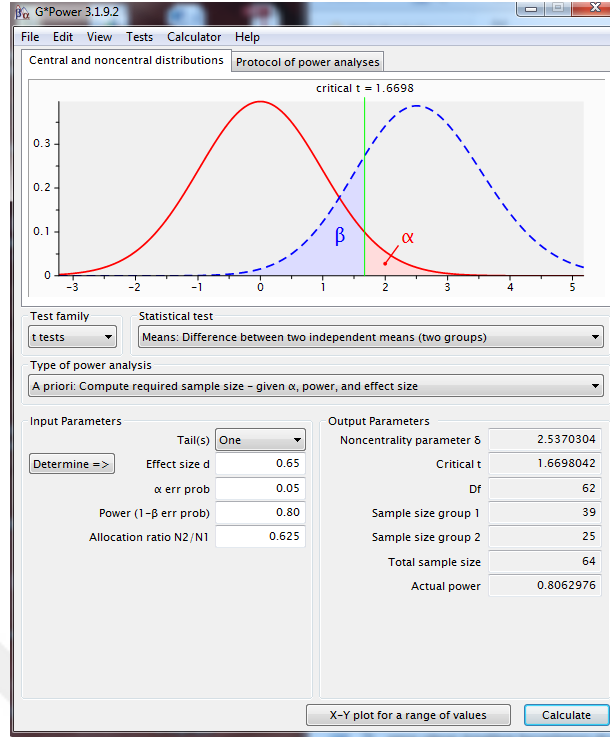
3.5. Power Analizi

Şelasyon tedavisi uygulanan beta talasemi hastalarında işitsel ve vestibüler fonksiyonların değerlendirilmesi çalışmasında parametrelerin ortalamalarında orta düzeyde etki büyüklüğünün (effect size=0,65) fark kabul edilmesi öngörülerek alfa anlamlılık seviyesi 0,05 % 80 Power da örneklem büyüklüğü toplam 64 hasta olarak hesaplanmıştır.

tests - Means: Difference between two independent means (two groups)

Analysis : A priori: Compute required sample size – given α , power, and effect size

Input:	Effect size f	= 0.65
	α err prob	= 0.05
	Power (1- β err prob)	= 0.80
Output:	Noncentrality parameter λ	= 2,5370304
	Critical t	= 1,6698042
	Df	= 62
	Hasta Grubu	= 39
	Kontrol Grubu	= 25
	Total sample size	= 64
	Actual power	= 0.8062976



Şekil 7. G*Power 3.1.9.2. Power örneklem hesaplama ekranı

Tablo 1. Power hesaplama tablosu

Power	Total Sample Size
0,80	63
0,81	65
0,82	67
0,83	69
0,84	71
0,85	73
0,86	76
0,87	78
0,88	81
0,89	84
0,90	87
0,91	91
0,92	95
0,93	99
0,94	104
0,95	110

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum -maksimum) olarak özetlendi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testleri kullanılarak incelendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmalarında Ki kare testi ve Fischer'ın Kesinlik Testine başvuruldu. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerde Bağımsız student t-testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann Whitney U testleri kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Şelasyon tedavisi uygulanan beta talasemi hastaları üzerine yapılan çalışmada hasta grubunda yer alanların % 57,5 (n=23)'i erkek, %42,5 (n=17)'i kadındır. Kontrol grubunun ise % 48,0 (n=12)'inin erkek, %52,0 (n=13)'sinin kadın olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubu ile cinsiyet dağılımları arasındaki farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızda hasta grubunda yer alanların yaş medyan değerleri 17,5 (Min: 10, Maks: 30), kontrol grubunda yer alanların ise yaş medyan değerleri 22 (Min: 10, Maks: 29) olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubunda yer alanların, hasta grubunda yer alanlara göre yaş medyan değerleri yüksek olduğu gözlenmesine karşın, aradaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş dağılımları ile aralarındaki farklılıklar

	Hasta (n: 40)	Kontrol (n: 25)	Toplam (n: 65)	p
	n(%)	n(%)	n(%)	
Cinsiyet				
Kadın	17 (42,5)	13 (52,0)	30 (46,2)	0,455
Erkek	23 (57,5)	12 (48,0)	35 (53,8)	
	Hasta	Kontrol	Toplam	p
	Med(Min-Maks)	Med(Min-Maks)	Med(Min-Maks)	
Yaş	17,5 (10-30)	22 (10-29)	19 (10-30)	0,160

* $p<0,05$, Ki-kare, Mann Whitney U testi

Tablo 3’de hasta ve kontrol grubunun timpanogram, akustif refleks, SN işitme kaybı ve C-VEMP latans asimetrisi bulguları ile aralarındaki farklılıklar incelenmiştir. Yapılan incelemede çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunda yer alanların timpanogram değişkenlerinin Tip A, akustik refleks bulgularının ise pozitif olduğu gözlenmiştir. Ayrıca hasta ve kontrol grubunda yer alanların tamamında C-VEMP latans asimetrisi bulgusuna rastlanmamıştır.

SN işitme kaybı görülme sıklığı hasta grubunda yer alanlarda, kontrol grubunda yer alanlara göre anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun timpanogram, akustik refleks, SN işitme kaybı ve C-VEMP latans asimetrisi bulguları ile aralarındaki farklılıklar

	Hasta (n: 40)	Kontrol (n: 25)	Toplam (n: 65)	P
	n(%)	n(%)	n(%)	
Timpanogram				
Tip A	40(100,0)	25 (100,0)	65 (100,0)	1,000
Akustik refleks				
Pozitif	40(100,0)	25 (100,0)	65 (100,0)	1,000
SN işitme kaybı				
Yok	37 (92,5)	25 (100,0)	62 (95,4)	0,047
Var	3 (7,5)	0 (0,0)	3 (4,6)	
Latans asimetrisi				
Yok	40(100,0)	25 (100,0)	65 (100,0)	1,000

* p<0,05, Ki-kare, Fisher exact testi

Çalışmada yer alanlardan hasta grubunda yer alanların SSO Sol 9 dB (p=0,062), SSO Sağ 9 dB (p=0,674), Sağ anterior VOR kazancı 0,86±0,09 (p=0,192), Sağ posterior VOR kazancı 0,83 (0,71-1,08) (p=0,166), sol anterior VOR kazancı 0,85 (0,73-1,01) (p=0,305), sol posterior VOR kazancı 0,8 (0,7-1,04) (p=0,062), P1 dalga sağ 15,13±1,20 ms (p=0,932) ve P1 dalga sol 15,07±1,07 ms (p=0,935) ortalama değerlerinin düşük, Sağ lateral VOR kazancı 0,96±0,09 (p=0,561), Sol lateral VOR kazancı 0,95±0,09 (p=0,694), N1 dalga sağ 23,52±1,13 ms (p=0,097), N1 dalga sol 23,5±1,09 ms (p=0,085) ve C-VEMP Eşik sol 85 (80-95) dB (p=0,054) değerlerinin ise kontrol grubunda yer alan hastaların ortalama değerlerine göre yüksek olmasına karşın, hasta ve kontrol grubu arasındaki farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi (p>0,05) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun sağ ve sol SSO, lateral, anterior, posterior, P1 dalga sağ (ms), N1 dalga sağ (ms) ve C-VEMP eşik sağ (dB) bulguları ile aralarındaki farklılıkların incelenmesi

	Hasta (n: 40)	Kontrol (n: 25)	Toplam (n: 65)	p
SSO Sol (dB) (u)	9 (3-23)	10 (4-16)	9 (3-23)	0,062
SSO Sağ (dB) (u)	9 (3-24)	10 (5-15)	9 (3-24)	0,674
Sağ lateral VOR kazancı (t)	0,96±0,09	0,95±0,09	0,96±0,09	0,561
Sağ anterior VOR kazancı (t)	0,86±0,09	0,89±0,09	0,87±0,09	0,192
Sağ posterior VOR kazancı (u)	0,83 (0,71-1,08)	0,89 (0,72-1,06)	0,85 (0,71-1,08)	0,166
Sol lateral VOR kazancı (t)	0,95±0,09	0,94±0,07	0,95±0,08	0,694
Sol anterior VOR kazancı (u)	0,85 (0,73-1,01)	0,88 (0,73-1,03)	0,85 (0,73-1,03)	0,305
Sol posterior VOR kazancı (u)	0,8 (0,7-1,04)	0,85 (0,73-1,03)	0,82 (0,7-1,04)	0,147
P1 dalga sağ (ms) (t)	15,13±1,20	15,16±1,06	15,14±1,14	0,932
P1 dalga sol (ms) (t)	15,07±1,07	15,09±0,86	15,08±0,99	0,935
N1 dalga sağ (ms) (t)	23,52±1,13	23,02±1,16	23,33±1,16	0,097
N1 dalga sol (ms) (t)	23,5±1,09	23,0±1,15	23,30±1,13	0,085
C-VEMP Eşik sağ (dB) (u)	85 (80-95)	85 (80-90)	85 (80-95)	0,238
C-VEMP Eşik sol (dB) (u)	85 (80-95)	80 (80-90)	85 (80-95)	0,054

* p<0,05, u: Mann Whitney U testi, t: Bağımsız student t-testi

Tablo 5'te hasta ve kontrol grubunun SSO, lateral, anterior, posterior kanal VOR kazançları, P1 dalga (ms), N1 dalga (ms) ve C-VEMP eşik (dB) bulguları ile aralarındaki farklılıklar incelenmiştir. Yapılan incelemede çalışmaya dahil edilen kişilerden hasta grubunda yer alanların SSO 8,96±3,77 dB (p=0,357), Anterior kanal VOR kazancı 0,86±0,07 (p=0,172), Posterior kanal VOR kazancı 0,83±0,07 (p=0,158) ve P1 dalga 15,10±1,13 ms (p=0,933) değerlerinin düşük, Lateral kanal VOR kazancı 0,96±0,08 (p=0,564), N1 dalga 23,51±1,10 ms (p=0,088) ve C-VEMP Eşik 85 (80-95) dB (p=0,116) değerlerinin ise kontrol grubunda yer alanların ortalama değerlerine göre yüksek olduğu gözlenmesine karşın, gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p<0,05).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun SSO, lateral, anterior, posterior, P1 dalga (ms), N1 dalga (ms) ve eşik (dB) bulguları ile aralarındaki farklılıkların incelenmesi

	Hasta (n: 40)	Kontrol (n: 25)	Toplam (n: 65)	p
SSO (dB) (t)	8,96±3,77	9,78±2,86	9,27±3,45	0,357
Lateral kanal VOR kazancı (t)	0,96±0,08	0,94±0,06	0,95±0,07	0,564
Anterior kanal VOR kazancı (t)	0,86±0,07	0,88±0,08	0,87±0,08	0,172
Posterior kanal VOR kazancı (t)	0,83±0,07	0,86±0,07	0,84±0,07	0,158
P1 dalga (ms) (t)	15,10±1,13	15,12±0,93	15,11±1,05	0,933
N1 dalga (ms) (t)	23,51±1,10	23,01±1,14	23,31±1,13	0,088
C-VEMP Eşik (dB) (u)	85 (80-95)	82,5 (80-87,5)	85 (80-95)	0,116

* p<0,05, u: Mann Whitney U testi, t: Bağımsız student t-testi

Üniversitemiz bünyesinde sadece DFX alan hasta sayısı 33'tür (%82,5). Sadece DFO kullanan hasta sayımız 1'dir (%2,5). DFX ve DFP kullanan hasta sayısı 4'tür (%10). DFO+DFP kullanan hasta sayısı 1'dir (%2,5). Bu 3 şelatörün kombinasyonunu kullanan hasta sayısı 1'dir (%2,5). Hastalarımızın serum ferritin oranlarına, kan transfüzyonu öncesinde bakılmıştır (Tablo 6). İşitsel ve vestibüler değerlendirmeler kan transfüzyonu sonrasında yapılmıştır.

Tablo 6. Hasta grubunun kullandığı şelatörler, serum ferritin düzeyi (ng/ml), işitme ve vestibüler sistem değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılması.

Hasta No.	Şelatör	Serum ferritin	İşitme Değerlendimesi	Vestibüler Değerlendirme
1	DFX	653	Normal	Normal
2	DFO	1096	Normal	Normal
3	DFX	268	Normal	Normal
4	DFX	1186	Normal	Normal
5	DFX	1478	Normal	Normal
6	DFX	1399	Normal	Normal
7	DFX	636	Normal	Normal
8	DFX	4091	Normal	Normal
9	DFX	1443	Normal	Normal
10	DFX	3083	Normal	Normal
11	DFX	906	Normal	Normal
12	DFX	462	Normal	Normal
13	DFX	572	Normal	Normal
14	DFX	580	Normal	Normal
15	DFX	1206	Normal	Normal
16	DFX	1171	Normal	Normal
17	DFX	743	Normal	Normal
18	DFX	1299	Normal	Normal
19	DFX+DFP	2500	Normal	Normal
20	DFX+DFP	3156	Normal	Normal
21	DFX+DFP	4128	Normal	Normal
22	DFX	2783	Normal	Normal
23	DFX	1667	Normal	Normal
24	DFX	595	SNİK	Normal
25	DFX	4002	Normal	Normal
26	DFX	791	Normal	Normal
27	DFX	1294	Normal	Normal
28	DFX	944	SNİK	Normal
29	DFX	2575	Normal	Normal
30	DFO+DFP	5711	SNİK	Normal
31	DFO+DFP+DFX	856	Normal	Normal
32	DFX	1028	Normal	Normal
33	DFX	751	Normal	Normal
34	DFX+DFP	1633	Normal	Normal
35	DFX	2691	Normal	Normal
36	DFX	1714	Normal	Normal
37	DFX	6236	Normal	Normal
38	DFX	995	Normal	Normal
39	DFX	1369	Normal	Normal
40	DFX	775	Normal	Normal

Çalışmamızda şelasyon tedavisi alan hasta grubunda 24 numaralı (23 yaş, kadın) hastanın sağ kulağında 4000 Hz frekansında 25 dB seviyesinde sensörinöral işitme kaybı saptanmıştır. Timpanogram eğrisi Tip A'dır. Akustik refleksler mevcuttur ve konuşmayı ayırt etme skoru bilateral %100'dür (Tablo 7).

Şelasyon tedavisi alan gruptaki 28 numaralı hastamızda (20 yaş, kadın) yüksek frekanslara doğru artan bilateral simetrik sensörinöral işitme kaybı gözlemlendi. Hastanın sağ kulağında 4000 Hz frekansında 50 dB, 6000 Hz frekansında 70 dB, 8000 Hz frekansında ise 75 dB seviyesinde eşik saptanmıştır. Sol kulağında ise 4000 Hz frekansında 65 dB, 6000 Hz frekansında 75 dB, 8000 Hz frekansında ise 80 dB seviyesinde eşik saptanmıştır. Hastanın akustik refleksleri mevcuttur. Timpanogram eğrisi Tip A'dır. Konuşmayı ayırt etme skoru sağ %92, sol %88'dir (Tablo 7).

Şelasyon tedavisi alan hasta grubunda 30 numaralı (16 yaş, erkek) hastanın sağ kulağında 4000 Hz frekansında 40 dB seviyesinde 6000 Hz frekansında 25 dB sensörinöral işitme kaybı saptanmıştır. Hastanın timpanogram eğrisi Tip A ve akustik refleksleri mevcuttur. Konuşmayı ayırt etme skoru sol %100, sağ %92'dir (Tablo 7).

Tablo 7. SN işitme kayıplı hastaların timpanometrik ve odyometrik incelemeleri

Hasta No	Timpanogram	Akustik refleks	SAĞ KULAK				SOL KULAK			
			4 kHz	6 kHz	8 kHz	SDS	4 kHz	6 kHz	8 kHz	SDS
24	Bilateral Tip A	Bilateral Gözlendi	25 dB	15 dB	15 dB	%100	15 dB	10 dB	10 dB	%100
28	Bilateral Tip A	Bilateral Gözlendi	50 dB	70 dB	75 dB	%92	65 dB	75 dB	80 dB	%88
30	Bilateral Tip A	Bilateral Gözlendi	40 dB	25 dB	15 dB	%92	15 dB	15 dB	10 dB	%100

5. TARTIŞMA

Talasemi majör coğrafi konum, akraba evliliği oranı ve doğum hızının yüksek olması gibi sebeplerle ülkemizde sık görülmektedir. Ülkemizde talasemi taşıyıcılığı sıklığı % 2,1 oranındadır (93). Birçok şehirde bireylerin evlenmeden önce talasemi taşıyıcılığı açısından değerlendirilmek üzere yapılan tarama testlerine rağmen talasemi hala ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir. Talasemi hastalarında 200'ün üzerinde nokta mutasyon saptanmıştır. Farklı mutasyonların sonucu olarak talasemi hastalarında çok geniş klinik spektrum görülebilmektedir. B-globin zincir eksikliği, kronik hemoliz ve inefektif eritropoeze sebep olmakta ve bunun sonucu olarak anemi gelişmektedir. Hastalığın temelini oluşturan ağır anemi ve bu sebeple meydana gelen doku hipoksisini önlemek için kan transfüzyonu, standart tedavi şekli olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi neticesinde son yıllarda hastaların ortalama yaşam sürelerinin ve yaşam kalitelerinin arttığı görülmektedir. Fakat düzenli kan transfüzyonu tedavisi alan talasemi hastalarında kan transfüzyonu ve artmış intestinal demir emilimine bağlı olarak vücutta demir birikimi görülmektedir (93, 118).

Bu hastalarda kan transfüzyonuna bağlı olarak karaciğer, kalp, dalak ve endokrin bezler başta olmak üzere neredeyse tüm dokularda demir birikimi olup, bu birikim dolayısıyla ciddi morbidite ve mortalite görülebilmektedir. Düzenli olarak şelasyon tedavisi kullanmayan hastalar genellikle kardiak demir birikimine bağlı oluşan komplikasyonlar nedeniyle hayatlarını kaybetmektedirler (119). Bu hastalarda, vücutta biriken fazla demiri uzaklaştırmak için demir şelatörlerin kullanımı kabul edilmiş bir yöntemdir. En çok tercih edilen ürün, vücuttaki demiri şelatlamak ve onu idrarda ve safrada feroksamin olarak salgılamak için güçlü bir afiniteye sahip olan DFO'dir. DFO tedavisi uygulanan hastalarda, yüksek frekansları içeren sensörinöral işitme kaybı dahil olmak üzere nörosensör toksisite en önemli komplikasyonlardan biridir. Deferiprone ve deferasirox, β talasemi hastalarına verilen sınırlı ototoksisiteye sahip olan oral demir şelatörlerdir. Bazı hastalarda odyolojik değerlendirmeler sonucunda işitme kaybı gözlenmesine rağmen, ilacın kesilmesiyle işitmelerinin eski haline döndüğü bildirilmiştir. Bundan dolayı DFO şelasyonu uygulanan β talasemi hastalarında 6 ayda

bir odyolojik inceleme yapılması önerilir (120). İşitme kaybına sebep olmadan önce, erken teşhis ve müdahale için herhangi bir şelasyon tedavisi uygulanan talasemi hastalarında rutin odyolojik inceleme hala tavsiye edilmektedir (121). İç kulakta bulunan kemik labirent, merkezi bir oda olan vestibulum, 3 adet semisirküler kanal, koklea, aquaduktus vestibuli ve aquaduktus koklea olmak üzere beş yapıdan oluşur. İşitsel ve vestibüler sistem yapıları aynı kemik labirentte olduğundan ve anatomik olarak yakın yerleşimli oldukları için odyolojik değerlendirmenin yanısıra vestibüler fonksiyonların da değerlendirilmesi gerekmektedir.

Literatüre bakıldığında β talasemi hastalarında işitsel değerlendirme yapan çalışmalar bulunmasına rağmen, vestibüler değerlendirme yapan çalışma sayısı bir adettir. Yapılan çalışmalar genellikle saf ses odyometrisi üzerine olup vestibüler sistem değerlendirilmesi yapan çalışmada, bitermal kalorik test bataryası kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda saf ses odyometrisi ve konuşma odyometrisi ile işitme değerlendirilmiş olup literatüre ek olarak vestibüler sistem değerlendirmesi için, Video Head Impulse Test ve C-VEMP test bataryaları kullanılmıştır.

Desferrioksamin tedavisi alan β -talasemi majör hastalarında sensörinöral işitme kaybını inceleyen Shamsian ve ark. (120) çalışmalarına 5 yaşından büyük, düzenli kan transfüzyonu uygulanan ve desferrioksamin tedavisi alan 28 erkek 39 kız olmak üzere 67 β -talasemi majör hastasını dahil etmiştir. 5 hastada (% 7,4) sensörinöral işitme kaybı tespit edilmiştir. Sensörinöral işitme kaybı olan en genç hasta 7, en yaşlısı ise 24 yaşındaydı (ortalama 17.8 ± 6.6). Sensörinöral işitme kaybı olmayan talasemi hastalarının ortalama yaşı 14.05 ± 4.9 olarak hesaplanmıştır. Sensörinöral işitme kaybının desferrioksamin kullanımı ile direk alakalı olmadığı raporlanmıştır. Fakat komplikasyonlar ve buna bağlı ek sorunlar olmaması için odyolojik tetkik yaptırılması önerilmiştir. Bizim çalışmamızda ise SN işitme kaybı olan 30 numaralı hastamızın tedavi geçmişinde desferrioksamin tedavisi aldığı daha sonra deferiprone tedavisine geçildiği saptanmıştır. Hastanın geçmişinde DFO kullanımı ve odyometri testinde SN işitme kaybı gözlenmesi, literatürde bahsedildiği gibi DFO ototoksitesi şüphesini doğurmaktadır. SN işitme kaybı olan diğer 2 hastamız demir şelatör olarak deferasirox

kullanmıştır. Deferasirox kullanan hastalarda SN işitme kaybı gözlenmesi, çalışmada da belirtildiği gibi SN işitme kaybının DFO kullanımıyla direk alakalı olmadığını destekler niteliktedir. Demir şelatörlerin ayrı ayrı kullanıldığı hastalarda çalışma yapılması literatüre önemli katkılar sağlayabilir.

Şelasyon tedavisinin farklı uygulamalarının, talasemili pediatrik hastalarda ototoksisite insidansını araştıran Tanphaichitr ve ark. (121) 100 hasta üzerinde yaptıkları çalışmaya 48 erkek 52 kadını dahil etmiştir ve yaş ortalamaları $12,11 \pm 4,48$ (2,5 – 22,5 yaş aralığı) olarak hesaplanmıştır. Takip süresince 7 hastaya sensörinöral işitme kaybı tanısı konulmuştur. Sensörinöral işitme kaybı olan 7 hastadan 3'ünün şelasyon tedavisinden önce işitme kaybı tespit edilmiştir ve takip eden süreçte yapılan odyometrik incelemede işitme kayıplarının değişmediği gözlenmiştir. Dört hastada (DFO tedavisi alan 3 kişi) (deferiprone tedavisi alan 1 kişi) sensörinöral işitme kaybı gelişti. Deferasirox ve farklı bir kombinasyon rejimi ile tedavi sırasında işitme kaybı gözlenmemiştir. Yapılan çalışmada ototoksisitenin özellikle DFO ile uygulanan şelasyon tedavisi sonrasında ortaya çıkan, iyi bilinen bir yan etki olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda kombine tedavi alan hasta sayımız 7 dir. Bu hastalar içinden sadece 1 hastamızda SN işitme kaybı gözlenmiştir. Bu hastamızın hikayesinde DFO kullanımı mevcuttur. Çalışmamızdaki SN işitme kaybı olan hastamızın hikayesinde DFO kullanımı olması, bu çalışmada bahsedilen DFO ototoksisitesini destekler niteliktedir.

Kuzey Yunanistan bölgesindeki β -talasemi majör hastalarında sensörinöral işitme kaybını inceleyen Kontzoglou ve ark. (122) çalışmalarında 88 hastanın tetkiklerinin sonuçlarını ilki 1988-1990, ikincisi 1991-1993 tarihleri arasında olmak üzere iki dönemde değerlendirmiştir. İlk dönemde yapılan testler sonucunda hiçbir hastada sensörinöral işitme kaybı gözlenmemiştir. İkinci dönemde yapılan testler sonrasında 88 hastanın 24'ünde 3000-8000 Hz frekans aralığında sensörinöral işitme kaybı gözlenmiştir. Tüm odyolojik sonuçlar koklear lezyonu işaret etmiştir. Kliniğimizde yaptığımız çalışmada da bu çalışmadaki sonuçları destekler nitelikte hasta ve kontrol grubundaki SN işitme kaybı kıyaslandığında aralarında anlamlı derecede fark olduğu

saptanmıştır. Ayrıca çalışmada 3 ve 8 kHz frekans aralığında SN işitme kaybı gözlenmiştir. Çalışmamızda işitme kayıplı hastaların frekans değerleri 4 ve 8 kHz aralığında ve bu çalışmayı destekler niteliktedir.

Uzun süreli transfüzyon tedavisi alan β -talasemi majör hastalarında odyolojik ve vestibüler değerlendirme yapan Chao ve ark. (123) çalışmalarına şelasyon tedavisi alan 37 hastayı dahil etmiştir. Otoskopik muayenesi normal ve timpanogramları tip A olan hastalara saf ses odyometri, TEOAE ve ABR testleri uygulanmıştır. Vestibüler değerlendirme için ise kalorik test uygulanıp kayıtlar ENG ile elde edilmiştir. Saf ses odyometrisi sonuçlarına göre 13 hastada (% 35,1), 6 bilateral ve 7 unilateral olmak üzere bir veya birden fazla frekansta işitme kaybı gözlemlendi. Bu hastaların yedisinde yüksek frekanslı (4000 ve 8000 Hz) sensörinöral işitme kaybı gözlemlendi ve dördünde düşük frekanslı sensörinöral işitme kaybı (250, 500, 1.000 ve 2.000 Hz) gözlemlendi. 37 hastanın 21'ine TEOAE, ABR ve ENG ile kaydedilen bitermal kalorik test dahil olmak üzere ileri odyolojik ve vestibüler değerlendirmeler yapıldı. 7 hasta TEOAE testinden kaldı (% 33,3; iki bilateral, beş unilateral). 9 hastada gecikmiş I. dalga latansı, 2'sinde uzamış I-III dalga latansı ve 2 hastada uzamış III-V dalga latansı dahil olmak üzere 13 hastada anormal ABR sonuçları (% 61,9; altı bilateral, yedi unilateral) gözlemlendi. Bitermal kalorik test sonucunda ise 16 hastada kanal parezisi gözlemlendi (%80; 5 bilateral, 11 unilateral). Bu hastalarda işitsel ve vestibüler fonksiyon bozukluklarının insidansının yüksek olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda vestibüler sistem değerlendirmesi için yapılan testler sonucunda kontrol grubuyla anlamlı bir fark görülmemiştir fakat sensörinöral işitme kaybı açısından anlamlı fark görülmüştür ve bu çalışma ile uyumludur. Kalorik testte sadece lateral SSK uyarımı yapılırken bizim çalışmamızda vestibüler fonksiyonları değerlendirmek için kullandığımız V-HIT testi, tüm SSK'ı uyarmaktadır. Kalorik teste kıyasla daha kısa sürmekte ve daha konforludur. C-VEMP testi ise sakkül'ü uyarmakta ve inferior vestibüler siniri değerlendirmektedir. Kullandığımız test bataryaları vestibüler sistemi daha kapsamlı bir şekilde değerlendirmektedir ve literatüre göre bu hasta grubunda daha önce hiç kullanılmamıştır.

Demir şelatör kullanan hastalarda ototoksisite insidansını araştıran Derin ve ark.(124) çalışmalarına 55 hastayı dahil etmişlerdir. Katılımcıların yaşı 6 ile 50 yaş ($23 \pm 8,9$) arasındadır ve 27 kadın, 28 erkek katılımcı dahil edilmiştir. Hastaların tümünde timpanogram eğrisi Tip A'dır ve akustik refleksler mevcuttur. 9 hastada bilateral, 6 hastada unilateral ototoksisite gözlenmiştir ve bu hastalar DFO tedavisi almaktaydı. İşitme kaybı 4, 8 kHz arasındaki frekanslarda gözlenmiştir. Hiçbir hastada işitme kaybı ile birlikte vertigo şikayeti bulunmamaktadır. Deferiprone ve deferasirox kullanan (n=4), yalnızca deferasirox (n=2) ve yalnızca deferiprone (n=2) kullanan 8 hastada ototoksisite gözlenmemiştir. Çalışmamızda DFO kullanım hikayesi mevcut 3 hastadan 1'inde işitme kaybı gözlenmesi DFO ototoksisitesini destekler niteliktedir. Çalışmamızda Deferasirox, deferiprone veya sadece bunların kombinasyonunu kullanan 37 hastadan 2'sinde işitme kaybı gözlenmiştir. Derin ve ark. (124) yaptığı çalışmada bu şelatörlerin kullanımında ototoksisite gözlenmediği belirtilse de bu gruptaki hasta sayısının (n=8) düşük olması ototoksisite gözlenmemesine sebep olmuş olabilir. Ayrıca bu çalışmada ve bizim çalışmamızdaki tüm hastalarda timpanogramın Tip A olması ve akustik reflekslerinin elde edilmesi çalışmamızın benzer sonuçlar verdiğini desteklemektedir. Çalışmamızda vestibüler fonksiyon bozukluğunu işaret edebilecek herhangi bir bulguya rastlanılmaması ve bu çalışmadaki işitme kayıplı hastalarda vertigo şikayeti olmaması uyumlu sonuçlar olarak yorumlanabilir.

Yadav ve ark. (125) çalışmalarında şelasyon tedavisi olarak kullanılan desferrioxamine, deferiprone ve bunların kombinasyonlarının ABR dalgaları üzerine etkilerini araştırmışlardır. DFO kullanan hastaların kombine tedavi kullanan hastalara göre ABR dalgalarının anlamlı derecede uzadığı raporlanmıştır. Çalışma sonucunda DFO tedavisi alan hastalarda işitme fonksiyonlarının takip edilmesinin gerekliliğine vurgu yapılmıştır. Çalışmamızda DFO ve kombinasyonlarını kullanan hasta sayısı 3'tür. Bu 3 hastadan birinde SN işitme kaybı gözlenmiştir.

Saf ses odyometri ve emisyon kullanarak demir şelasyon tedavisi alan β -talasemi majör hastalarında işitmeyi değerlendirmek amacıyla çalışma yapan Alzaree ve ark. (126) çalışmalarına beta talasemi tanısı almış ve şelasyon tedavisi uygulanan 48

hastayı dahil etmiştir. Sadece sağ kulak değerlendirildiğinde 11 hastada 4, 6 ve 8 kHz frekanslarında SN işitme kaybı gözlenmiştir. Sol kulakta ise 14 hastada 4, 6 ve 8 kHz frekanslarında SN işitme kaybı gözlenmiştir. Alzaree ve ark. (126) bu çalışmanın şelasyon tedavisinin, ototoksisitenin bir sebebi olabileceğini doğruladığını bildirmişlerdir. Bu yüzden, kalıcı hasarı önlemek için şelasyon tedavisine başlanmadan önce, β -talasemi hastalarının saf ses odyometrisi ve emisyon testi ile düzenli takibinin zorunlu olduğu bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada tüm hastaların (n=48) DFO tedavisi aldığı ve DFO tedavisinde SN işitme kaybının %26,8 olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda DFO tedavisi çok az kullanıldığı için SN işitme kaybı görülme oranı bu çalışmaya göre daha düşük çıkmıştır (%7,5). Benzer şekilde şelasyon tedavisi alan Beta talasemili hastalarda SN işitme kaybını inceleyen Osma ve ark. (127) yaptıkları çalışmada 159 hastayı saf ses odyometrisi ve emisyon testi ile değerlendirmiştir. Hastaların sağ ve sol kulakları ayrı ayrı incelenmiştir. Sadece sağ kulaklar incelendiğinde 62 hastanın sağ kulağında 4, 6 ve 8 kHz frekanslarında SN işitme kaybı saptanmıştır. Sadece sol kulaklar incelendiğinde ise 44 hastanın sol kulağında 4, 6 ve 8 kHz frekanslarında SN işitme kaybı saptanmıştır. Şelasyon tedavisinin ototoksisiteye neden olabileceğini ve bu nedenle beta talasemili hastaların periyodik olarak değerlendirilmesi gerektiğini raporlamışlardır. Bu iki çalışmada da SN işitme kayıpları ≥ 4 kHz frekanslarda gözlenmiştir. Çalışmamızda da SN işitme kaybı ≥ 4 kHz frekanslarda saptanmıştır ve bu çalışmalarla frekans tutulumu açısından değerlendirildiğinde benzer sonuçlar gözlenmiştir.

Çalışmamızda şelasyon tedavisinin sebep olduğu işitme kaybı, tutulum gösterdiği frekans aralığı ve ototoksik etkisi ortaya konmuştur. Bu hasta grubunda vestibüler sistem değerlendirmesi yapan tek çalışma bulunmaktadır. Çalışmamız, literatürdeki bu çalışmaya göre vestibüler sistem fonksiyonlarını daha kapsamlı değerlendirmiştir. Bizim çalışmamızın literatüre katkılarında biri de bu hasta grubunda ilk defa kullanılan V-HIT ve C-VEMP test bataryaları ile vestibüler sistemin değerlendirilmesidir.

Çalışmamız plana uygun bir şekilde devam ederken Dünya genelinde Covid-19 Pandemisi ilan edildi. Pandeminin önüne geçmek için hastanelerde sadece acil hastalar

kabul edildi, üniversitelerde uzaktan eğitime geçildi. Bu sebeple çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı, hedeflenen hasta sayısından az olmuştur.

Pandemi sebebiyle hasta grubundaki katılımcıların, hedeflenen katılımcı sayısından az olması, demir şelatörlerin ve çeşitli kombinasyonlarının, işitsel ve vestibüler fonksiyonlar üzerine etkilerinin daha kapsamlı değerlendirilmesi açısından engel oluşturmıştır. Ayrıca çalışmamızda, şelasyon tedavisi alan hastaların uzun süreli takibi sağlanarak, periyodik olarak testlerinin tekrarlanması ve böylece bu süreçteki ilaç dozlarının, serum ferritin değişim oranlarının, işitsel ve vestibüler sistemi ne kadar etkilediğini göstermek hedeflenmiş fakat katılımcıların pandemi sebebiyle planlanandan az olması, bu hedefimizin gerçekleşmesine olanak tanımamıştır.

Şelasyon tedavisi alan hasta grubunda yapılacak işitsel ve vestibüler çalışmaların daha fazla olması gerekmektedir. Şelatörlerin ayrı ayrı ve kombinasyonlarının kullanıldığı hasta grupları oluşturulmalı ve birbiriyle karşılaştırılmalıdır. Vestibüler fonksiyonların değerlendirilmesi için farklı test bataryalarının ve yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalar yapılmalıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda yaş ve cinsiyet gibi demografik özelliklerin sensörinöral işitme kaybı veya vestibüler fonksiyon bozukluğu üzerine istatistiksel olarak etkileri olmadığı bulunmuştur.
2. Çalışmamızda şelasyon tedavisi alan gruptaki hastaların SSO ile kontrol grubundaki hastaların SSO arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur. (p=0,062)
3. Şelasyon tedavisi alan hastaların akustik refleksler ve timpanogram eğrileri değerlendirildiğinde kontrol grubuyla arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (p=1,0)
4. Şelasyon tedavisi alan gruptaki hastaların SSK'nın VOR kazançları ile kontrol grubunun VOR kazançları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur. (p=0,564 ve p=0,172 ve p=0,158)
5. Şelasyon tedavisi alan gruptaki hastaların C-VEMP testindeki p1-n1 latansları ve eşik değerlerinin kontrol grubundaki p1-n1 latansları ve eşik değerleri ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (p=0,933 ve p=0,088 ve p=0,166)
6. Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında SN işitme kaybı olan hastaların sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir. (p=0,047)
7. Çalışmamızda, hastaların yüksek serum ferritin oranını düşürmek amacıyla kullanılan demir şelatörlerin, ototoksisiteye sebep olduğu gözlenmiştir.
8. Literatüre bakıldığında şelasyon tedavisi alan hastaların vestibüler sistem fonksiyonlarını değerlendiren çalışma sayısı bir adettir ve kullanılan test bataryası vestibüler sistemde geniş kapsamlı değerlendirme yapmamaktadır. Bu hasta grubunda vestibüler çalışmaların daha fazla yapılması, test bataryaları ve yöntemlerinin artırılması gerekmektedir.
9. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da ortaya çıkan SN işitme kaybı göz önüne alındığında şelasyon tedavisi alan beta talasemi hastalarının odyolojik incelemelerinin periyodik olarak yapılması ve takip edilmesi önerilir.

7. KAYNAKÇA

1. **Yaprak, Işın.** "Beta talasemi tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar." *Sted* **2004**; 13(2): 58-9.
2. **Tadmouri, Ghazi O., and A. Nazlı Başak.** "β-Thalassemia in Turkey: a review of the clinical, epidemiological, molecular, and evolutionary aspects." *Hemoglobin* **2001**; 25(2): 227-239.
3. **Ehlers, Kathryn H., et al.** "Prolonged survival in patients with beta-thalassemia major treated with deferoxamine." *The Journal of pediatrics* **1991**; 118(4): 540-545.
4. **Cohen, Alan,** et al. "Vision and hearing during deferoxamine therapy." *The Journal of pediatrics* **1990**; 117(2): 326-330.
5. **Ejaz, Muzamil Shabana, Shagufta Baloch, and Fehmina Arif.** "Efficacy and adverse effects of oral chelating therapy (deferassirox) in multi-transfused Pakistani children with β-thalassemia major." *Pakistan journal of medical sciences* (**2015**); 31(3): 621.
6. **Belgin E, İşitme Fizyolojisi. Koç C.** editör. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 1. baskı. Ankara, Güneş Kitabevi; **1994**; 63-71.
7. **Akyıldız AN,** Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi-I. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi; **2002**; 67-81.
8. **Austin DF.** Kulak anatomisi. In Ballenger JJ, Snow JB, editors. Hafız G. çev. ed. Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; **2000**; 838-57.
9. **Karasalioğlu AR.** Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, **2003**; 175-180.
10. **Moller,M.** Hearing its physiology and Pathophysiology, ch.3. Academic pres, California, **2000**; 74-75.
11. **Hall, J. W.** "Overview of auditory neurophysiology: past, present, and future." *New handbook of auditory evoked responses. Boston: Pearson Education* **2007**; 1-34.
12. **Lee, K.J.** Essential Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Audiology, Tenth Edition, McGraw-Hill Companies, **2012**; 24-65.
13. **Dallos, P.** The Auditory periphery: Biophysics and physiology, Academic pres, New York, **1973**; 1-22.
14. **Belgin, E.** Odyolojik Değerlendirme "Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi" Kitabı, Editör: Prof. Dr. Muharrem Gerçek, Akademisyen Tıp Kitapevi, **2014**; (21.bölüm)

15. **Poe, D.S., Gopen, Q.** Chapter 15, Eustachian Tube Dysfunction. In: Snow Jr. JB, Wackym PA, eds. Ballenger's Otolaryngology Head and Neck Surgery Connecticut-USA: BC Decker Inc. People's Medical Publishing House; **2009**; 201-8.
16. **Kalkanis JG, Whitworth C, Rybak LP.** Vitamin E reduced cisplatin ototoxicity. *Laryngoscope* **2004**; 114(3): 538-542
17. **KESEROĞLU, Kemal, and Ömer BAYIR.** "Orta Kulağın Endoskopik Anatomisi." *Türkiye Klinikleri Kulak Burun Boğaz-Özel Konular* **2016**; 9(1): 4-11.
18. **Aslan A, Belgin E.** Kulak anatomisi ve işitme fizyolojisi. Koç C, editör. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisinde. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; **2004**; 45–71
19. **Janfaza P, Nadol JB.** Temporal kemik. In Janfaza P, Nadol JB, Gala R, Fabian RL, Montgomery WW, editors, Cansız H, çev. ed. Baş Boyun Cerrahi Anatomisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; **2002**; 420–79
20. **Akyıldız N.** Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt 1. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; **2002**; 1-87
21. **Lalwani, A. K.** *Current diagnosis & treatment in otolaryngology: head & neck surgery.* Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta. **2012**. Chapter 44.
22. **Lee KJ.** Essential Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Tenth Edition. McGraw Hill Companies, **2012**; 24-65.
23. **Koç C.** Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi, Ankara, Güneş Kitabevi, **2004**; 56-61.
24. **Erixon, Elsa, et al.** "Variational anatomy of the human cochlea: implications for cochlear implantation." *Otology & Neurotology* **2009**; 30(1): 14-22.
25. **Santi, P. A., and P. Mancini.** "Koklear anatomi ve santral işitme yolları (çeviri: F. Karayel)." *Koç C (Editör). Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi* (**1998**); 4: 3373-3397.
26. **Gao, Simon S., et al.** "Quantitative imaging of cochlear soft tissues in wild-type and hearing-impaired transgenic mice by spectral domain optical coherence tomography." *Optics express* (**2011**); 19(16): 15415-15428. Erişim Adresi: https://www.researchgate.net/figure/A-The-cochlear-has-three-chambers-scala-vestibuli-SV-scala-media-SM-and-scala_fig1_51658728 Erişim Tarihi: 01.12.2020
27. <https://entokey.com/anatomy-of-the-auditory-system/> Erişim Tarihi: 05.04.2020
28. **Akyıldız N.** Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt 1. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, **2002**; 1-87
29. **Forge, Andrew, and Tony Wright.** "The molecular architecture of the inner ear." *British medical bulletin* (**2002**); 63(1): 5-24.

30. **Flint, Paul W., et al.** *Cummings otolaryngology-head and neck surgery e-book*. Elsevier Health Sciences, **2014**; 1994-2006.
31. **Esmer, N., et al.** "Klinik Odyoloji." *Özışık Matbaacılık* **1995**; 17-43.
32. **Musiek FE, Weihing JA, Oxholm VB.** Anatomy and physiology of the central auditory nervous system: a clinical perspective. In: Roeser RJ, Valente M, Hosford-Dunn H. *Audiology: Diagnosis* (2nd ed.), New York, Thieme Medical Publishers **2007**; 1: 17-36.
33. **von Békésy, G. E. O. R. G.** "Travelling waves as frequency analysers in the cochlea." *Nature* **1970**; 225(5239): 1207-1209.
34. **Cranford, Jerry L.** *Basics of Audiology: Vibrations to Sounds*. Plural Publishing, **2007**; 30-44.
35. <http://www.cns.nyu.edu/~david/courses/perception/lecturenotes/pitch/pitch.html>
Erişim Tarihi: 01.04.2020
36. **Santi, P. A., and P. Mancini.** "Koklear anatomi ve santral işitme yolları (çeviri: F. Karayel)." *Koç C (Editör). Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi* **1998**; 4: 3373-3401.
37. **Webster DB, Popper AN, Fay RR.** The Mammalian auditory pathway: neuroanatomy. (Eds.). New York, Springer-Verlag. **1992**; 117-167.
38. **Plack CJ.** The sense of hearing. USA, Lawrence Erlbaum Associates. **2005**; 104-112.
39. **Finger, Stanley.** *Origins of neuroscience: a history of explorations into brain function*. Oxford University Press, USA, **2001**; 9: 124-131.
40. **Moore, Jean K.** "The human auditory brain stem: a comparative view." *Hearing research* **1987**; 29(1): 1-32.
41. **Ardıç FN.** Vertigo. 1. basım. İzmir İzmir Güven Kitapevi; **2005**; 3-361.
42. **Nandi, Raj, and Linda M. Luxon.** "Development and assessment of the vestibular system." *International journal of audiology* (**2008**); 47(9): 566-577.

43. **Akyıldız AN.** İşitme ve denge organlarının embriyolojisi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara **1998**; 1: 3-22.
44. **Akyıldız N.** İç Kulak Anatomisi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara **1998**; 1: 49-61
45. **Baysal E, Gündüz B, Bayazıt YA.** Denge Sistemi Anatomi ve Fizyolojisi, Kompanzasyon Mekanizmaları. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci **2006**; 2(49): 1-7.
46. **Akyıldız N.** Kulak Hastalıkları Ve Mikrocerrahisi II. 1. Baskı. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi **2002**; 67-81.
47. **Merchant SN, Velazquez-Villasenor L, Tsuji K.** Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system. Normative vestibular hair cell data. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl **2000**; 181: 3-13.
48. **Santi PA, Mancini P.** Cochlear Anatomy and Central Auditory Pathways. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE. Otolaryngology Head&Neck Surgery. Mosby-Year Book **1998**; 4: 2803-2826.
49. **Arıncı K, Elhan A.** Kulak, işitme ve denge organları anatomisi. Anatomi. Güneş Kitapevi **1997**; 466-90.
50. **Hain, T. C., & Helminsky, J. O.** Anatomy and Physiology of the Normal Vestibular System. Chapter 1. *Vestibular Rehabilitation 3rd Ed. FA Davis Company. Philadelphia USA, 2007*; 214.
51. **Piker, E. G., and D. B. Garrison.** "Clinical neurophysiology of the vestibular system." *Handbook of clinical audiology* 7 **2015**; 381-397.
52. **Ardıç FN.** Denge Sisteminin İşleyişi. İçinde: Ardiç FN (editör). Vertigo, 1. Baskı. İzmir, İzmir Güven Kitabevi, **2005**; 3-27.
53. **Güneri EA.** Vestibüler Sistemin Anatomisi ve Fizyolojisi. İçinde: Önerci M, Güneri EA (editörler). Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi, Cilt 2. Ankara, Matsa Basımevi, **2016**; 393-403.

54. **Gacek RR.** A place principle for vertigo. *Auris Nasus Larynx* **2008**; 35(1): 1-10
55. **Graaff, V. D.** Senses of hearing and balance. *Human Anatomy (Graaff VD, ed). Sixth Edition. USA, The McGraw-Hill Company, 2001*; 16-30.
56. **Assad, John A., Gordon MG Shepherd, and David P. Corey.** "Tip-link integrity and mechanical transduction in vertebrate hair cells." *Neuron* **1991**; 7(6): 985-994.
57. **Waxman S.G., deGroot J.** Correlative Neuroanatomy. 22th edition. Norwalk, Appleton Lange, **1995**; 230-234.
58. **Barmack NH.** Central vestibuler system: vestibular nuclei and posterior cerebellum. *Brain Research Bulletin* **2003**; 60(1): 511-541.
59. **Cullen K., Sadeghi S.** Vestibular System. *Scholarpedia*. **2008**; 3(1): 3013.
60. **Byerly. AM.** A comprehensive review of the vestibular system. The Ohio State University. **2014**; 10-50.
61. **Dickman J.D.** Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications. The Vestibular System. (Haines D.E, Mihailoff G.A. ed.) Fifth edition. Philadelphia, Elsevier. **2018**; 320-333.
62. **Fife T.D.** Overview of anatomy and physiology of the vestibular system. *Handbook of Clinical Neurophysiology*, **2010**; 9: 5-17
63. **Andras C.** The Organ of Hearing and Equilibrium. *Atlas of The Sensory Organs Functional and Clinical Anatomy (Weisberg R.B, ed.). Humana Press Inc., New Jersey, 2005*; 1-23.
64. **Yüksel A, Gündüz M.** Vestibüler Sistem Anatomi ve Fizyolojisi. Gündüz M, Karabulut H (Editörler). *Odyolojide Temel Kavramlar ve Yaklaşımlar. Nobel Tıp Kitabevleri, 2015*; 87-95.

65. **Piker EG, Garrison DB.** Clinical Neurophysiology of the Vestibular System. In: Katz J (Ed.) Handbook of Clinical Audiology. 7th Edition, PA 19103 Philadelphia, USA **2015**; 381-399.
66. **Highstein, Stephen M.** "Anatomy and physiology of the central and peripheral vestibular system: overview." *The vestibular system*. Springer, New York, NY, **2004**; 1-11.
67. **Hızal E.** Vestibüler Sistemin Anatomi ve Fizyolojisi. Belgin E, Şahlı AS (Editörler). Temel Odyoloji. Güneş Tıp Kitabevleri, **2015**; 57-67.
68. **Halmagyi GM, Curthoys IS.** A clinical sign of canal paresis. *Archives of neurology*, **1988**; 45(7): 737-9
69. **Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM.** Head impulse test in unilateral vestibular loss: vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades. *Neurology*, **2008**; 70(6): 454-63.
70. **Aw ST, Halmagyi GM, Black RA, Curthoys IS, Yavor RA, Todd MJ.** Head impulses reveal loss of individual semicircular canal function. *J Vestib Res*, **1999**; 9: 173–80.
71. **Halmagyi GM, Aw ST, Cremer PD, Curthoys IS, Todd MJ.** Impulsive testing of individual semicircular canal function. *Ann N Y Acad Sci*, **2001**; 942: 192– 200.
72. **Özdek, A., Keseroğlu, K., Er, S., Ünsal, S., & Gündüz, M..** Periferik vestibüler hastalıklarda o-VEMP ve v-HIT test sonuçlarının kalorik test sonuçları ile karşılaştırılması. *Journal of Academic Research in Medicine*, **2017**; 7(1): 26-31.
73. **Kokten, Numan, et al.** "Semisirküler kanalların fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yeni, objektif bir test: Video baş savurma testi ile ilgili bir derleme." *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* **2017**; 27(5): 241-50.
74. **Cummings, C. W., et al.** "Cummings Otolaringoloji-Baş ve Boyun Cerrahisi. 4." *Baskı. Güneş Tıp Kitabevi* **2007**: 3089-114.

75. **Zhou G, Cox, LC.** Vestibular Evoked myogenic Potentials: History And Overview. *American Journal Of Audiology*. **2004**; 13(2): 135- 143.

76. **Lin, M. Y., Timmer, F. C., Oriel, B. S., Zhou, G., Guinan, J. J., Kujawa, S. G., ... & Rauch, S. D.** Vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) can detect asymptomatic saccular hydrops. *The Laryngoscope*, **2006**; 116(6): 987-992.

77. **Welgampola MS, Colebatch JG.** Characteristics And Clinical Applications Of Vestibular-Evoked Myogenic Potentials. *Neurology*. **2005**; 64: 1682-1688.

78. **Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF.** Myogenic Potentials Generated By A Click-Evoked Vestibulocolic Reflex. *Journal Of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. **1994**; 57: 190-197.

79. **Robertson, Donald D., and Desmond J.** Ireland. "Vestibular evoked myogenic potentials." *The Journal of otolaryngology* **1995**; 24(1): 3-8.

80. **Murofushi T, Matsuzaki M, Mizuno M.** Vestibular Evoked Myogenic Potentials In Patients With Acoustic Neuromas. *Archives Of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. **1998**; 124: 509-512.

81. **Murofushi, Toshihisa, Masaki Matsuzaki, and Chih-Hsiu Wu.** "Short Tone Burst-Evoked Myogenic Potentials on the Sternocleidomastoid Muscle: Are These Potentials Also of Vestibular Origin?." *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* **1999**; 125(6): 660-664.

82. **Driscoll C, Bekessy A, Bui V, Fox D, Harvey MC, Mackenzie D.** Vestibular Evoked Myogenic Potentials: Clinical Implications Of A Normative Investigation. *The Australian And New Zealand Journal Of Audiology*. **2007**; 29(2): 98-112

83. **Lee SK, Cha CI, Jung TS, Park DC, Yeo SG.** Age-Related Differences In Parameters Of Vestibular Evoked Myogenic Potentials *Acta Oto-Laryngologica*. **2008**; 128: 66-72

84. **Chen PW, Murofushi T.** The Effect Of Rise/Fall Time On Vestibular- Evoked Myogenic Potential Triggered By Short Tone Bursts. *Acta Otolaryngologica*. **2001**; 121: 696-699.

85. **Sheykholeslami K, Murofushi T, Kaga K.** The Effect Of Sternocleidomastoid Electrode Location On Vestibular Evoked Myogenic Potential. *Auris Nasus Larynx*. **2001**; 28: 41-43.
86. **Smith, M. M., Renew, J. R., Nelson, J. A., & Barbara, D. W.** Red blood cell disorders: Perioperative considerations for patients undergoing cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. **2018**; 33(5): 1393-1406
87. (www.themedicalbiochemistrypage.org/hemoglobin-myoglobin.php) Erişim Tarihi : 08.05.2020
88. **Thein, Swee Lay.** "Pathophysiology of β thalassemia—A guide to molecular therapies." *ASH Education Program Book* **2005**; 31-37.
89. **Rivella, Stefano, et al.** "A novel murine model of Cooley anemia and its rescue by lentiviral-mediated human β -globin gene transfer." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* **2003**; 101(8): 2932-2939.
90. **Rachmilewitz, Eliezer A., and Patricia J. Giardina.** "How I treat thalassemia." *Blood* **2011**; 118(13): 3479-3488.
91. **Abbasinazari, M., Alavian, S. M., Behnava, B., Asgharinia, M., Salimi, S., Keshvari, M., Karim, P.** Effect of zinc supplementation on viral response in patients with chronic hepatitis c and beta thalassemia major, a pilot study. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. **2014**; 8 (12): 16-19.
92. **Aksoy, M.** The history of beta-thalassemia in turkey. *The Turkish journal of pediatrics*. **1991**; 33 (3): 195-197.
93. **Cavdar, A. O., & Arcasoy, A.** The incidence of -thalassemia and abnormal hemoglobins in turkey. *Acta haematologica*. **1971**; 45 (5): 312-318.
94. **Cao, A., & Kan, Y. W.** The prevention of thalassemia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. a011775. **2013**; 3 (2): 8
95. **Rund, D., & Rachmilewitz, E.** Pathophysiology of alpha- and beta-thalassemia: Therapeutic implications. *Seminars in hematology*. **2001**; 38(4): 343-349.
96. **Kohgo, Yutaka, et al.** "Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload." *International journal of hematology* **2008**; 88(1): 7-15.
97. **Zivot, A., Lipton, J. M., Narla, A., & Blanc, L.** Erythropoiesis: Insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Molecular medicine*. **2018**; 24(1): 1-15.

98. **Traeger-Synodinos, J.** "Preimplantation genetic diagnosis, an alternative to conventional prenatal diagnosis of the hemoglobinopathies." *International journal of laboratory hematology* **2013**; 35(6): 571-579.
99. **Curuk, M. A.** Hb h (beta4) disease in cukurova, southern turkey. *Hemoglobin*. **2007**; 31 (2): 265-271.
100. **Li, C. K.** New trend in the epidemiology of thalassaemia. Best practice & research. *Clinical obstetrics & gynaecology*. **2017**; 39: 16-26.
101. **Arumugam, P., & Malik, P.** Genetic therapy for beta-thalassemia: From the bench to the bedside. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. **2010**; 445-450.
102. **Canatan D.** Talasemi Transfüzyonunda Prensipler. Canatan D, Aydınok Y (eds), Talasemi ve Hemoglobinopatiler; Tanı ve Tedavi. Retma Yayıncılık Ltd. Antalya **2007**; 101-107
103. **Thein SL.** Genetic modifiers of beta-thalassemia. *Haematologica* **2005**; 90(5): 649-60.
104. **Canatan D.** Dünyada ve Türkiye’de Talasemi ve Anormal Hemoglobinler, Canatan D, Aydınok Y (eds). Talasemi ve Anormal Hemoglobinler. Retma Yayıncılık Ltd. Antalya **2007**; 11-19
105. **Smolkin V, Halevy R, Levin C, Mines M, Sakran W, Ilia K, Koren A.** Renal function in children with beta-thalassemia major and thalassemia intermedia. *Pediatric Nephrology* **2008**; 23(10): 1847-51.
106. **Weatherall DJ.** The inherited diseases of hemoglobin are an emerging health burden. *Blood* **2010**; 115: 4331-4336
107. **Galanello, R., & Origa, R.** Beta-thalassemia. *Orphanet journal of rare diseases*. **2010**; 5: 11.
108. **Higgs, D. R., Engel, J. D., & Stamatoyannopoulos, G.** Thalassaemia. *Lancet*. **2012**; 379 (9813): 373-383.
109. **Jensen, P. D., Jensen, F. T., Christensen, T., Eiskjaer, H., Baandrup, U., & Nielsen, J. L.** Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with deferoxamine: Indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood*. **2003**; 101 (11): 4632-4639.
110. **Kassab-Chekir, A., Laradi, S., Ferchichi, S., Khelil, A. H., Feki, M., Amri, F., ... & Miled, A.** Oxidant, antioxidant status and metabolic data in patients with beta-thalassemia. *Clinica Chimica Acta*, **2003**; 338(1-2): 79-86.
111. **Aydınok Y, Darcan S, Polat A, Kavakli K, Nigli G, Coker M, Kantar M.** Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *J Trop Pediatr* **2002**; 48: 50-54

112. **Kwaiathowski J.** The Hemoglobinopathies. Lanzkowsky P (ed), Pediatric Hematology and Oncology, 3th ed, Amsterdam Academic Press **2000**; 124-440
113. **Lukens, John N.** "The thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis." *Wintrobe's clinical hematology* **1993**; 1103
114. **Olivieri, Nancy F., et al.** "Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions." *New England Journal of Medicine* **1986**; 314(14): 869-873.
115. **Sacco, M., et al.** "VALUTAZIONE DELL'OTOTOSSICITA DELLA DESFERRIOXAMINA IN PAZIENTI TALASSEMICI. RISULTATI DI UN FOLLOW-UP DI 5 ANNI." *Minerva Pediatrica* **1994**; 46(5): 225-230.
116. **Porter, John B.** "A risk-benefit assessment of iron-chelation therapy." *Drug Safety* **1997**; 17(6): 407-421.
117. **Porter, John B., et al.** "Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage." *British journal of haematology* **1989**; 73(3): 403-409.
118. **Rund D, Rachmilewitz E.** Beta-thalassemia. *N Engl J Med* **2005**; 353: 1135-46.
119. **Cunningham M. The Thalassemias.** In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood (Nathan David G., IV Samuel Lux, Look A. Thomas, Ginsburg David, Orkin Stuart H., Fisher David E.). Philadelphia: WB Saunders. **2009**; 1015-106.
120. **Shamsian, Bibi Shahin, et al.** "Sensory neural hearing loss in β -thalassemia major patients treated with deferoxamine." *Pediatric hematology and oncology* **2008**; 25(6): 502-508.
121. **Tanphaichitr, A., Kusuwan, T., Limviriyakul, S., Atipas, S., Pooliam, J., Sangpraypan, T., ... & Viprakasit, V.** Incidence of ototoxicity in pediatric patients with transfusion-dependent thalassemia who are less well-chelated by mono-and combined therapy of iron chelating agents. *Hemoglobin*, **2014**; 38(5): 345-350.
122. **Kontzoglou, G., Koussi, A., Tsatra, J., Noussios, G., Vital, V., Sagarakis, G., & Athanassiou, M.** Sensorineural hearing loss in children with thalassemia major in Northern Greece. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, **1996**; 35(3): 223-230.
123. **Chao, Y. H., Wu, K. H., Lin, C. Y., Tsai, M. H., Peng, C. T., Wu, H. P., & Lin, C. D.** Audiologic and vestibular assessment in patients with β -thalassemia major receiving long-term transfusion therapy. *Pediatric blood & cancer*, **2013**; 60(12): 1963-1966.
124. **Derin, S., Azık, F. M., Topal, Y., Topal, H., Karakuş, V., Çetinkaya, P. U., ... & Kocabaş, C. N.** The incidence of ototoxicity in patients using iron chelators. *The journal of international advanced otology*, **2017**; 13(1): 136.

125. **Yadav, M., Yadav, J., Tiwari, A. D., Abrol, P., & Sood, S.** Effect of iron chelating agents desferrioxamine, deferiprone and their combination on brainstem auditory evoked potential (BAEP). *JK-Practitioner*, **2012**; 17(4): 29-34.
126. **Alzaree, F. A., Shehata, M. A., Atti, M. A., Elzaree, G. A., & El-Kassas, G. M.** New Advances in Evaluation of Hearing in a Sample of Egyptian Children with β -Thalassemia Major. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, **2019**; 7(9): 1494.
127. **Osma, U., Kurtoglu, E., Eyigor, H., Yilmaz, M. D., & Aygener, N.** Sensorineural hearing loss in β -thalassemia patients treated with iron chelation. *Ear, Nose & Throat Journal*, **2015**; 94(12): 481-485.





EK 2. AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

ŞELASYON TEDAVİSİ UYGULANAN BETA TALASEMİ HASTALARINDA İŞİTSEL VE VESTİBÜLER FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu proje şelasyon tedavisi uygulanan Beta Talasemi hastaları üzerinde yapılacak bir çalışma olup hastaların fiziksel durumu ve hastalığın seyrine göre elde edilen bulgular değerlendirilecek ve hastalığın işitsel organları ve vestibüler sistemi ne derecede etkilediği gösterilmeye çalışılacaktır. Hastaların her türlü mahremiyeti gizli tutulacak ve hastanın isteği doğrultusunda hareket edilecektir.

Sonuçlar öncelikle bilimsel amaçla kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacak, sorun saptanması halinde durum size bildirilecek ve alınması gereken önlemler konusunda ayrıntılı bilgilendirme yapılacaktır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra çekilme hakkınız bulunmaktadır. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır.

Araştırmamıza katılmayı kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz.

Katılımcı ile görüşen hekim:

Doç. Dr. Süleyman ÖZDEMİR

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR ÇERÇEVESİNDE
HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ RIZAMLA KATILMAYI KABUL
EDİYORUM.

Katılımcı

Adı Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

ÖZGEÇMİŞ

Hasan DEMİR, 1994 yılında Elazığ'da doğdu. İlkokulu ve ortaokulu Adana'nın Ceyhan ilçesindeki Remzi Oğuz Arık İlköğretim Okulu'nda okudu. Liseyi Osmaniye Düziçi Anadolu Öğretmen Lisesi'nde okudu. 2013 yılında Malatya İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Odyoloji Bölümü'ne başladı ve lisans hayatını 2017 yılında tamamlayıp 2018 yılında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji Bölümü'nde yüksek lisansa başladı.

Çalışma hayatına yüksek lisans yaparken Özel Adana Metro Hastanesi'nde başladıktan sonra 2020 yılında işinden ayrıldı. Eğitimi ile ilgili çeşitli seminerlere, konferanslara, kurslara katılmaktadır ve yabancı dili orta derecede ingilizcedir.