

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN VE BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SENSÖRİNÖRAL İŞİTME KAYIPLI HASTALARDA PRESTİN
DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sadettin EMRE

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Turgut KARLIDAĞ

ELAĞIĞ

2020

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

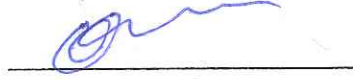


Prof. Dr. Şinasi YALÇIN

KBB Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

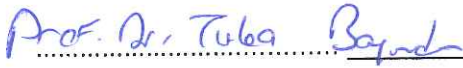
Prof. Dr. Turgut KARLIDAĞ

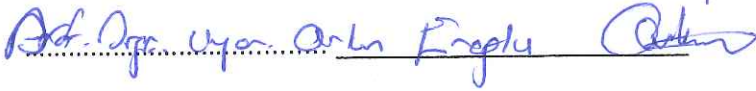


Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri







.....

.....

.....

Prof. Dr. Şinasi YALÇIN
Fırat Üniversitesi Hastanesi
KBB Uzmanı
Dip. Tes. No: 23856 - 81002
Uzm. Tescil No: 101041

TEŞEKKÜR

Kulak Burun Boğaz alanındaki uzmanlık bilgi ve becerisini kazandıran, mesleki, akademik ve sosyal tecrübelerini devamlı bizimle paylaşan ve yardımlarını esirgemeyen tez konumun seçiminde, değerlendirilmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Turgut KARLIDAĞ ‘a, Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Şinasi YALÇIN’a, kliniğimizin öğretim üyeleri Prof. Dr. İrfan KAYGUSUZ, Prof. Dr. Erol KELEŞ, Doç.Dr. Abdulvahap Akyiğit ve Dr. Öğr. Üy. Orkun EROĞLU ‘na teşekkür ederim.

Ayrıca tezin hazırlanmasında büyük emeği geçen Prof.Dr. Süleyman AYDIN hocama teşekkür ederim.

Çalıştığım dönem boyunca birlikte olduğum, kendilerinden mesleki bilgiler yanında sevgi, saygı ve dostluğa dair pek çok şey öğrendiğim, daima desteklerini gördüğüm ikinci aile ortamımın değerli üyeleri olan kliniğimizin asistan doktorlarına, hemşirelerine, sekreterlerine ve personeline özellikle teşekkür etmek isterim.

Tezimin gerçekleşmesine maddi olarak destek veren Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi’ ne de teşekkür ederim.

Ve son olarak karşılıksız sevgi ve destekleriyle hep yanımda olan sevgili aileme teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Sensörinöral işitme, koklear tüylü hücrelerden serebral kortekse kadar olan yolların varlığı ve integrasyonu ile sağlanır. Bu bileşenlerden her birinin çeşitli nedenlerle etkilenmesi sensörinöral işitme kaybına (SNİK) yol açar. Prestin dış tüy hücrelerinde (DTH) oluşan hasarın, kalıcı işitme kaybına yol açan en erken habercilerden biridir.

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı polikliniğine başvuran hastalarda yapıldı. Çalışma, her grupta 30 hasta olacak şekilde dört gruptan oluşmaktadır. Grup 1: 55 yaş ve üzeri işitme kaybı olmayan (kontrol grubu); Grup 2: 20-55 yaş arası işitme kaybı olmayan (kontrol grubu); Grup 3: 20-55 yaş arası sensörinöral işitme kayıplı; Grup 4: 55 yaş ve üzeri presbiakuzili bireylerden oluşturuldu.

Hastalara odyometri testi yapıldıktan sonra, serum prestin seviyesinin değerlendirilmesi için 5 cc kan alındı. İşitme kaybı olan gruplardan grup 1'in prestin düzeyi 445,32 pg/ml, Grup 2'nin prestin seviyesi 452,79 pg/ml, Grup 3'ün prestin seviyesi 123,64 pg/ml, Grup 4'ün prestin seviyesi 79,54 pg/ml olarak saptandı. İşitme kaybı olan gruptaki genç hastalar ile presbiakuzili hastaların serum prestin seviyesi arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,084$). Kontrol grubundaki genç ve yaşlı hastaların serum prestin seviyesi arasında da anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,399$). Ancak genç işitme kaybı olan grup 3 ile genç kontrol grubu grup 2 arasında ve presbiakuzili hastalar ile yaşlı kontrol grubu arasında prestin seviyeleri açısından anlamlı oranda fark (kontrol grubunda prestin düzeyi daha yüksek) saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$).

Serum prestin düzeyleri presbiakuzi ve sensörinöral işitme kayıplı hastaların takibinde bir biomarker olabilir. Ayrıca bu hastalarda gelecekte işitme kaybının seviyesini belirlemede odyometri ile birlikte kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Prestin, Presbiakuzi, İşitme kaybı

ABSTRACT

Sensorineural hearing is provided by the presence and integration of pathways from cochlear hairy cells to the cerebral cortex. If each of these components is affected for various reasons, it causes sensorineural hearing loss (SNHC). Prestin is one of the earliest precursors of damage to external hair cells (DTH) leading to permanent hearing loss.

This study was performed on patients who applied to Firat University Department of Otorhinolaryngology. The study consists of four groups with 30 patients in each group. Group 1: No hearing loss aged 55 years or older (control group); Group 2: 20-55 years of age with no hearing loss (control group); Group 3: sensorineural hearing loss between 20-55 years; Group 4: 55 years old and older with presbycusis.

After the audiometry test, 5 cc blood was taken to evaluate the serum prestin level. Among the groups with hearing loss, the prestin level of group 1 was 445.32 pg / ml, the prestin level of group 2 was 452.79 pg / ml, the prestin level of group 3 was 123.64 pg / ml, the prestin level of group 4 was 79 54 pg / ml. There was no significant difference between the serum prestin levels of the young patients in the hearing loss group and the patients with presbiacus ($p = 0.084$). There was no significant difference between the serum prestin levels of young and old patients in the control group ($p = 0.399$). However, there was a significant difference (prestin level was higher in the control group) between group 3 with young hearing loss and group 2 with young control group, and patients with presbiacus and elderly control group ($p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively).

Serum prestin levels may be a biomarker in the follow-up of patients with presbycusis and sensorineural hearing loss. It can also be used in conjunction with audiometry to determine the level of future hearing loss in these patients.

Key words: Prestin, Presbycusis, Hearing loss

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI

ONAY SAYFASI

i

TEŞEKKÜR

ii

ÖZET

iii

ABSTRACT

iv

İÇİNDEKİLER

v

TABLO LİSTESİ

vii

ŞEKİL LİSTESİ

viii

KISALTMALAR LİSTESİ

ix

1.GİRİŞ

1

1.1 Genel Bilgiler

2

1.1.1 Kulak Embriyolojisi

2

1.1.2 Kulak Histolojisi

4

1.1.3 Kulak Anatomisi

8

1.1.4 İşitme Fizyolojisi

16

1.2 İşitme kayıpları

20

1.2.1 İşitmeKaybı Sınıflaması

20

1.2.1.1 İletim Tipi İşitme Kaybı

20

1.2.1.2 Mikst Tip İşitme Kaybı

21

1.2.1.3 Sensörinöral Tip İşitme Kaybı

21

1.2.1.4 Santral Tip İşitme Kaybı

22

1.2.2 Presbiakuzi	22
1.3 İşitmenin Değerlendirilmesi	24
1.3.1 Odyometri	25
1.3.1.1 Saf Ses Odyometri	25
1.3.1.2 Konuşma odyometrisi	27
1.4 Prestin	28
2.MATERYAL VE METOD	32
2.1 Çalışma Grupları	32
2.2 Çalışmaya Alınma Kriterleri	32
2.3 Çalışmaya Alınmama Kriterleri	32
2.4 Materyal Toplama ve Biyokimyasal İnceleme	33
2.5 İşitmenin Değerlendirilmesi	33
2.6 İstatistiksel Analiz	33
3.BULGULAR	35
4.TARTIŞMA	42
5.KAYNAKLAR	48
6. ÖZGEÇMİŞ	55

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Yetişkinlerde kullanılan işitme kaybı sınıflandırması	26
Tablo 2. Grupların saf ses ortalamaları, yaş, cinsiyet ve prestin düzeyleri	36
Tablo 3. Tüm gruplardaki farklı frekanslardaki işitme eşikleri	39



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Otik plakoddan otik veziküle ilerleyen embriyogenezis süreci	3
Şekil 2. Elektron mikroskobunda Corti organının radyal kesiti ve içerdği hücreler	5
Şekil 3. Kokleanın yapısındaki skalavestibuli, skala media ve skala timpaninin yerleşimi	7
Şekil 4. Kafa kaidesinde kulağın lokalizasyonu	8
Şekil 5. Orta kulağın 3 boyutlu modeli	12
Şekil 6. Kemik Labirent	13
Şekil 7. Koklea ve spiral organ	13
Şekil 8. Membranöz labirent ve vestibulokoklear sinir	15
Şekil 9. İlerleyen dalga (travelling wave) modeli	18
Şekil 10. Koklea ve yarı dairesel kanallardan oluşan iç kulak, prestin'in 3D yapısı	29
Şekil 11. Prestin zar topolojisinin karikatürü	30
Şekil 12. İşitme kaybı hastaları ile sağlıklı kontrol grubu hastalarının prestin düzeylerinin dağılımı	36
Şekil 13. Presbiakuzisi olan hastanın odyometri testi	37-38
Şekil 14. İşitme kaybı olan hastalar ile sağlıklı gönüllü bireylerin ROC Curve analizi grafiği	40
Şekil 15. Tüm gruplarda yaş ile prestin düzeyi arasında negatif korelasyon görünümü	41

KISALTMALAR LİSTESİ

AK: Aquaduktus koklea

AV: Aquaduktus vestibuli

cps: Cycle per second

dB: Desibel

DKY: Dış Kulak Yolu

DTH: Dış Tüylü Hücreler

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

Hz: Hertz

İTH: İç Tüylü Hücreler

OAE: Otoakustik emisyon

RPM: Rounds per minute

SD: Speech discriminasyon

SNİK: Sensörinöral İşitme Kaybı

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TM: Timpanik Membran

TUİK: Türkiye İstatistik Kurumu

1.GİRİŞ

Sensörinöral işitme, koklear tüylü hücreler, koklear nöronlar ve serebral kortekse kadar olan yolların varlığı ve integrasyonu ile sağlanır. Bu bileşenlerden her birinin çeşitli nedenlerle etkilenmesi sensörinöral işitme kaybına (SNİK) yol açar (1). SNİK koklear veya retrokoklear kaynaklı olabilir. Bu kayıpların hemen hemen %90'ı koklear kaynaklıdır (2). Yetişkinlerdeki SNİK'ı çocukluk döneminden gelen kayıpla rol alabileceği gibi nörolojik, vasküler, hematolojik, enfeksiyöz, sistemik hastalıklar, tümörler, otoimmün hastalıklar, gürültü ve yaşlılığa bağlı olabilir (2,3). Sensörinöral işitme kaybı, dünya çapında milyonlarca insanı etkilemektedir.

Presbiakuzi kronolojik yaş ilerledikçe yüksek frekanslardaki duyu algılamasını azaltan, koklea dejenerasyonu ile ilgili bir işitme bozukluğudur (4). Yaşlılığa bağlı işitme kaybı olarak tanımlanan presbiakuzi 19.yy sonlarında farkedilmiştir. İlk önce yüksek frekanslarda ve genellikle simetrik ve bilateral etkilenme olmaktadır (5). Sıklıkla üçüncü dekada başlamasına rağmen beşinci dekada doğru gelindiğinde konuşma frekansları da etkilenmekte ve başvuru şikayeti esas olarak 'konuşmayı duyma fakat anlayamama' olmaktadır (6).

Dış tüy hücreler (DTH), ses dalgalarının neden olduğu basılar membranının hareketini kodlar ve akustik frekanslarda elektromotil özellik sayesinde uzunluklarını ve kısalığını değiştirebilen hücrelerdir (7,8). Prestin asıl olarak dış tüy hücrelerinin motilitesi, kokleada görülen duyarlılık ve frekans seçiciliğinden sorumludur (9). Prestin dış tüy hücrelerinin elektromotilitesini yöneten moleküler bir motor olarak hareket eder ve işitme hassasiyetini 40 dB'den fazla artırır (10,11). DTH'larda oluşan hasar, kalıcı işitme kaybına yol açan en erken olaylardan biridir (12).

Prestin, DTH'lar düzeyinde hareket ettiği düşünülen, gürültüye veya toksin kaynaklı işitme kaybına karşı bir otoprotektan olan metionin (150 kDa)'den daha küçük boyuta sahiptir. Yaklaşık 80 kDa dur. Bu nedenle, prestin kana geçebilecek ve dolaşıma girecek kadar küçüktür (13). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) tekniğinin aşırı duyarlılığı nedeniyle prestin'in dolaşıma bırakılan pikogram miktarlarının çok daha erken bir aşamada, belki de %1'den az DTH kaybında saptanabildiğini düşünülmektedir (14).

Bu çalışmanın amacı; DTH'lerin tanımlanan rolü ve karakteristiklerine dayanarak, işitme kaybının erken tespitine yönelik yeni, spesifik protein olan

prestinin biyokimyasal belirteç olup olmayacağını araştırmaktır. Ayrıca işitme kaybı düzeyleri ile prestin düzeyleri arasında bir korelasyon olup olmadığı değerlendirildi.

1.1 GENEL BİLGİLER

1.1.1 Kulak Embriyolojisi

Dış kulak, birinci ve ikinci brankial arktan oluşan kulak kepçesi, birinci farengeal kleften oluşan dış kulak yolu ve timpanik membran olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır.

Kulak, embriyolojik yaşamın üçüncü haftasında 1. ve 2. brankial arkların dorsal uçlarından toplam altı adet mezenşimal proliferasyon bölgesinden gelişir. Bu proliferasyon bölgeleri;

1. brankial arkus 1. mezenşimal proliferasyonu- tragus
- 1.branksial arkus 2. mezenşimal proliferasyonu – krusheliks
- 1.branksial arkus 3. mezenşimal proliferasyonu – heliks
- 2.branksial arkus 4. mezenşimal proliferasyonu - antiheliks
- 2.branksial arkus 5. mezenşimal proliferasyonu- antitragus
- 2.branksial arkus 6. mezenşimal proliferasyonu- kulak lobülünü oluşturlar

(15).

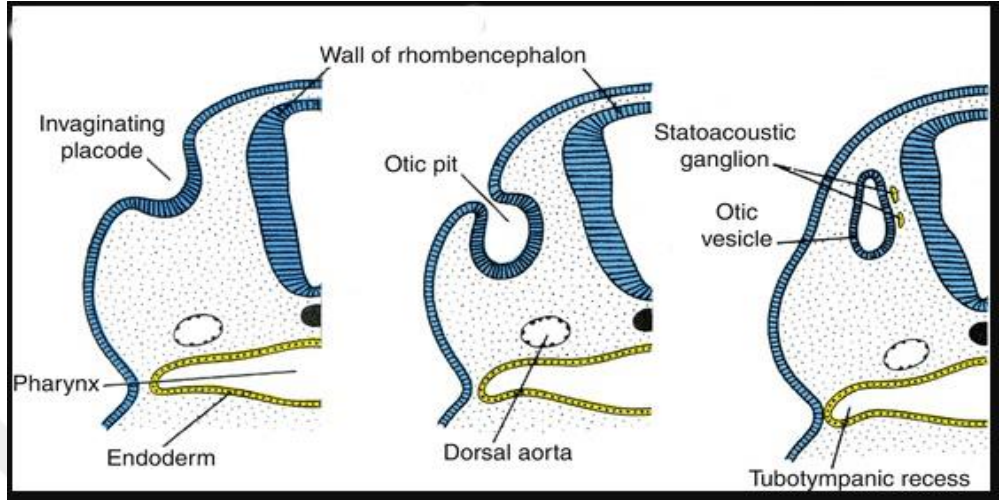
Kulak kepçesi 20. haftada erişkin şeklini alırken, 9 yaşında ise erişkin çapına ulaşır (16).

Orta kulak boşluğu, mukozası ve östaki tüpü 1. ve 2. farengeal kesenin genişleyen ucundan gelişir. Gestasyonun dördüncü haftasında brankial yarığın karşısında tubotimpanik reses olarak oluşmaya başlar. Kemikçik zinciri 1. ve 2. brankial arktan gelişir. Malleus ve inkus 1.branksial arktan (Meckel kartilajı), stapes ise 2. brankial arktan (Reichert kartilajı) gelişir (17).

Timpanik membran ise üç yapıdan köken alır. Bunlar; en dışta 1.branksiyal yarık ektoderm orjinli epidermal yaprak, iç kısımda birinci farengeal kese endoderminden gelişen mukozal yaprak ve ortada sefalik mezodermde nöral krsta mezenşiminden gelişen fibröz yapraktır (18).

İç kulak orta ve dış kulaktan daha erken bir embriyolojik dönemde gelişmektedir. İç kulağın gelişimi gestasyonel hayatın 3. haftasında başlayıp, 28. haftasında tamamlanır. Kemik ve membranöz olarak iki kısımda gelişir. Kemik labirentin büyük kısmı 4–8. haftalar arasında gelişimini tamamlar (19).

Embriyonal yaşamın 3. haftasında yüzey ektoderminden otik plak, daha sonraki dönemde ise otik vezikül gelişir (Şekil 1). Otik vezikülün dorsal kısmından utrikul ve semisirküler kanallar, ventral bölümünden ise koklea ve sakkül gelişerek membranöz labirenti oluştururlar (20).



Şekil 1. Otik plakodan otik veziküle ilerleyen embriyogenezis süreci (21)

Embriyonel hayatın 6. haftasında sakkül kendi alt kutbunda tübüler şekilli bir çıkıntı oluşturur. Bu çıkıntıya ‘koklear duktus’ adı verilir ve 8. haftanın sonunda iki buçuk tur dönerek gelişimini tamamlar. Koklear duktusu çevreleyen mezenşim, daha sonrasında kıkırdak halini alır. 10. haftada bu kıkırdak kabuk vakuolize olup skala vestibuli ve skala timpani adı verilen iki adet perilenfatik boşluk meydana gelir.

Koklear duktus, daha sonra skala vestibuliden vestibüler membranla ve skala timpaniden de baziler membranla ayrılır. Koklear duktusun lateral duvarı, çevresindeki kıkırdağa spiral ligament ile bağlı kalırken, medial duvarı ise uzun bir kıkırdak çıkıntısı halindeki modiulusa tutunur. Modiulus, ileride kemik kokleanın eksenini oluşturacaktır. Koklear kanalın epitelyal hücreleri başlangıçta birbirinin aynısıdır. Gelişimin daha ileri evrelerinde bu hücreler iki ayrı kabarıklık oluştururlar. Dış kabarıklık, bir sıra halinde iç tüy hücrelerini ve iç kabarıklık ise üç veya dört sıra halinde işitme sisteminin duyu hücreleri olan, dış tüy hücrelerini (haircell) oluşturur. Bu hücrelerin üstü spiral limbuse bağlı, fibriler jelatinöz bir madde olan tektorial membran ile örtülür. Duyu hücreleri ve üzerindeki tektorial membranın tümüne birden “Corti organı” adı verilir. Corti organı tarafından alınan uyarılar spiral gangliona ve buradan da 8. kranial sinirin işitme lifleri aracılığı ile merkezi sinir sistemine iletilir. Semisirküler kanallar gelişimin 6. haftasında, otik vezikülün

utriküler kısmından dışarı doğru uzanan yassı çıkıntılar şeklinde belirirler. Bu çıkıntılar zamanla birbirlerini karşılayacak pozisyona gelip üç semisirküler kanalın oluşmasını sağlarlar (22).

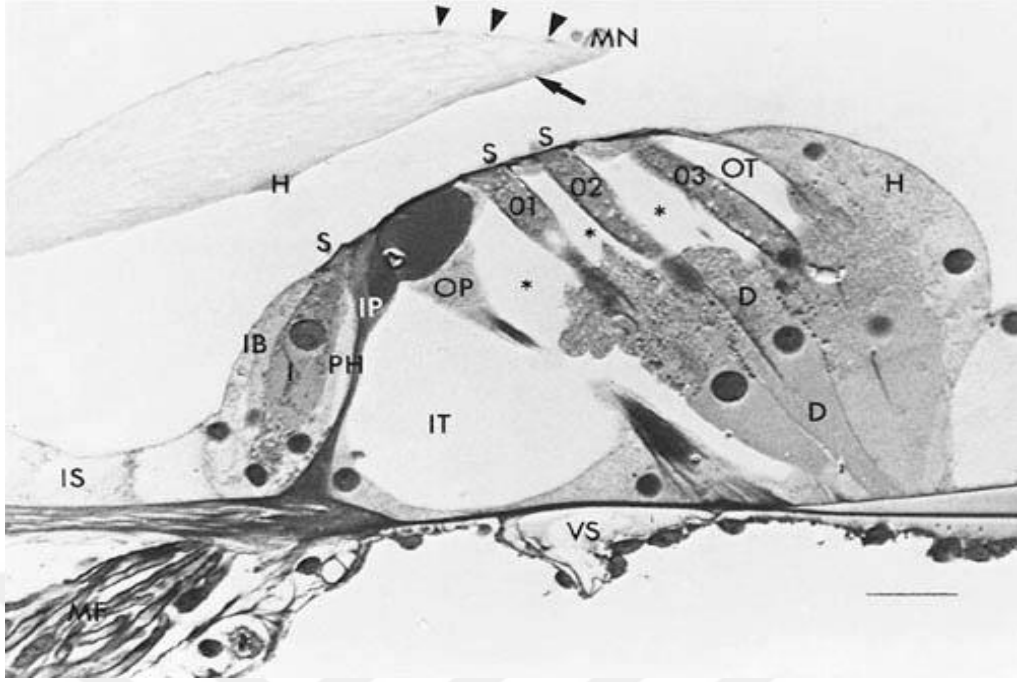
1.1.2 Kulak Histolojisi

Aurikula deri ile kaplı, elastik kıkırdak tabakadan oluşur. Dış kulak yolu (DKY), çok katlı yassı epitel tabakası ve bu tabaka altında kıl folikülleri, sebase bezler ve modifiye ter bezi olan serumen bezlerini içeren submukoza tabakasından oluşur. Dış kulak yolunun 1/3 dış kısmı kartilajdan, geriye kalan 2/3 iç kısmı ise kemik tarafından oluşturulur (22).

Timpanik membran (TM) dış kulak yolunun en medial kısmında yer alır. TM pars tensa ve pars flaksida olmak üzere iki bölümden oluşur. Pars tensa histolojik olarak üç katmandan oluşur. En dışta DKY epitelinin devamı olan çok katlı yassı epitel, içte orta kulak mukozası ve ortada fibröz tabakadan oluşur. Pars tensanın yapısı ile pars flaksida ile benzer olmakla birlikte; pars tensa pars flaksidadan daha esnek ve gevşek yapıya sahiptir. Pars flaksida bölgesinde fibröz tabaka yoktur (23).

Orta kulak ve mastoid havalı hücrelerinin mukozası silyalı tek katlı küboidal epitel ile döşelidir. Epitel içinde goblet hücreleri yer alır. Epitel, östaki tüpüne doğru yalancı çok katlı kolumnar epitel ile yer değiştirir. Mastoid bölge epitelinde mukoza küboidal epitele dönüşür. Normalde orta kulak mukozasında immün hücre ve glandüler yapılar yer almaz. Orta kulak mukozası temporal kemiğe gevşek bir bağ dokusu ile bağlıdır (24).

Korti organı üzerinde iç tüylü hücreleri (İTH), dış tüylü hücreleri (DTH) ve destek hücrelerini barındıran baziller membran ile tüylü hücrelerin silyalarının içine gömülü olduğu tektorial membrandan oluşan kompleks yapıda bir işitme organıdır (Şekil 2).



Şekil 2. Elektron mikroskopunda Corti organının radyal kesiti ve içerdiği hücreler görülmekte. Hensen hücreleri (H), Corti'nin dış tüneli (OT), Deiters hücreleri (D), Nuel Boşluğu (yıldızlar), üç sıra dış tüylü hücre (O3, O2, O1), dış sütun hücreleri (OP), Corti'nin iç tüneli (IT), iç sütun hücreleri (IP), iç tüylü hücre (I), tüylü hücre stereosilyaları (S), iç parmaklı hücreler (PH), ve iç sınır hücreleri (IB). Ayrıca iç sulkus hücreleri (IS), myelinli sinir lifleri (MF), vasospirale (VS), tektoryal membran ve Hensen şeriti (H), Hardesty membranı (ok), marjinal net (MN) ve cover net (okbaşları) (25).

Destek hücrelerini oluşturan yapılar; Hensen hücreleri, Deiters hücreleri, Sütun hücreleri (pillar hücreler), iç sınır ve falangeal hücreler'dir (26).

-Hensen hücreleri: Korti organının yan duvarını oluşturur. Koklea apeksine doğru uzunlukları artar. Çekirdekleri sitoplazmanın üst kısmında yer alır. Birkaç sıra halinde bulunurlar. Hensen hücreleri ile dış tüylü hücreler arasında dış korti tüneli bulunur (27).

-Deiters hücreleri: Dış tüylü hücrelerin destek hücreleridir. Baziller membranda bulunurlar. Dış tüylü hücrelerin etrafını sararlar. Sadece alt kısımları açıktır ve buradan da efferent ve afferent sinir lifleri dış tüylü hücrelere girerler. Dış tüylü hücreler ve Deiters hücreleri parmaklı çıkıntılarla retiküler membranın oluşumuna katılırlar. Dış tüylü hücrelerle Deiters hücrelerinin parmaklı çıkıntıları arasında Nuel boşluğu adı verilen sıvı dolu bir boşluk bulunur (27).

-Sütun hücreleri (pillar hücreler): Dış ve iç olmak üzere iki tip pillar hücre bulunur. Retiküler laminanın bazı kısımları ile korti tünelinin oluşmasına katkıda

bulunurlar. Aktin filamanlar ve mikrotübüllerden meydana gelirler. Hücrelerin apikal uzantısı dikdörtgen biçiminde sonlanır ve retiküler laminanın oluşmasına yardımcı olur. Ayrıca iç korti tünelinin oluşmasında katkıda bulunurlar. Pillar hücrelerin parmaklı çıkıntıları, hem dış tüylü hücrelerin ve hem de iç tüylü hücrelerin yan duvarını yapar (27).

-İç sınır ve falangeal (parmaklı) hücreler: İç tüylü hücrelerle, iç sulkus hücrelerini birbirinden ayırır. İç sınır hücreleri korti organının en medial kenarını yaparlar ve membrana tectoria hücreleri ile devam ederler. İç falangeal hücreler, dış tarafta dış tüylü hücreleri birbirinden ayırırken iç tarafta iç tüylü hücrelerle iç sulkus hücrelerinin arasına yerleşir. Tabanda iç falangeal hücreler, iç tüylü hücrelerle birlikte myelinsiz sinir liflerini çevrelerler (27).

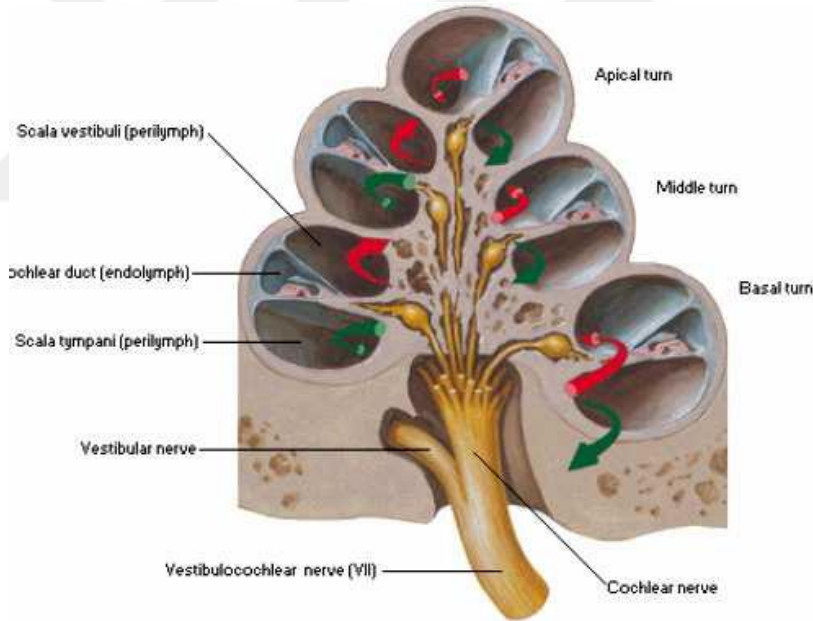
Duysal hücreleri ise; iç tüylü hücreler, dış tüylü hücreler ve stereosilyalardan oluşur.

-Stereosilyalar: Bunlara sensoriyal hücreler de denir. İç ve dış tüylü hücreler, hücre iletimi için önemli olan apikal stereosiliaları içerirler. Uzunlukları tabandan tepeye doğru ve içten dışa doğru gittikçe artar. İç tüylü hücre stereosiliası, küp şeklindeki dış tüylü hücre stereosiliasından aşağı yukarı iki kat daha kalındır. Stereosiliası gerçek silia olmayıp tüylü hücrelerin kutikuler tabakasından uzanan uzun ve sert mikrovilluslardır. Stereosilialar yatay ve dikey bağlantılarla birbirlerine bağlanmışlardır. Stereosiliaların rijit yapısı, içerisindeki polarize aktin filamentlerinin aksiyel olarak bulunmasına bağlıdır. Olgun koklear tüylü hücreler, vestibüler tüylü hücrelerin aksine kinosilium içermezler. Dış tüylü hücrelerin stereosiliaları "V" veya "W" şeklinde dizilmişlerdir. Tüylü hücrelerin apikal yüzeyleri altı ya da yedi stereosilia tabakası içerir.

-İç ve Dış tüylü hücreler: Korti organı 12.500'i dış tüylü hücre, 3.500 kadarı da içtüylü hücre olan yaklaşık 16.000 tüylü hücre içerir. Tüylü hücreler afferent ve efferent sinirler ile kompleks fakat düzenli olarak innerve olurlar. İşitsel duyu organında afferent nöronlar, kemik modiolusun Rosenthal kanalında bulunan spiral ganglion hücreleri olarak bilinen bipolar nöronlardır. Yaklaşık 30.000 spiral ganglion hücresi insan korti organını innerve eder. Spiral ganglion hücrelerinin %95'i tip I nöron olup bunlar geniş, miyelinli ve bir iç tüylü hücrede direkt olarak ayrı bir dentrit oluşturur. Yaklaşık olarak 10 ila 20 kadar tip I spiral ganglion hücresi bir iç tüylü hücreyi innerve eder. Bunlar korti organının uyarılmasında majör afferent girdileri

oluştururlar. Spiral gangliondaki geri kalan %5 affrent nöronlar daha küçük, miyelinize olmayan, tip II ganglion hücreleridir. Tip II ganglion hücreleri DTH'leri innerve ederler. Her bir Tip II ganglion hücresi yaklaşık 10 DTH'yi innerve etmek üzere kollara ayrılırlar (26).

Koklea yaklaşık 35 mm uzunluğunda olup modiolus olarak bilinen kemik labirent etrafında 2,5 sarmal yapar. Modiolus, 8. kraniyal sinirin koklear dalını ve kan damarlarını içeren boşluklara sahiptir. Modiolusdan lateral osseöz spiral lamina olarak adlandırılan ince bir kemik lamel uzanır. Ses reseptörü olarak özelleşmiş olan kokleanın histolojik kesitlerinde üstte skala vestibuli, ortada skala media ve altta skala tympani olarak isimlendirilen üç boşluğa ayrıldığı görülür. Skala vestibuli ve skala tympani perilenf içeren, oval pencereden başlayıp yuvarlak pencerede sonlanan uzun birer tübüler yapıdır. Kokleanın tepesinde helikotrema adı verilen bir açıklık ile bu tübüller birbirleri ile ilişkilidirler (Şekil 3) (22).



Şekil 3. Kokleanın yapısındaki skalavestibuli, skala media ve skala timpaninin yerleşimi (22)

Vestibüler sistemin duyu organları krista ve maküla olmak üzere iki tanedir. Bu duyu organları nöral epitelde destek hücreleri ile desteklenen tip I ve tip II tüylü hücreleri içerir. Tip I tüylü hücreleri bir veya iki geniş çaplı afferent nöronun sonlandığı şişe görünümlü hücrelerdir. Tip II tüylü hücreler afferent ve efferent

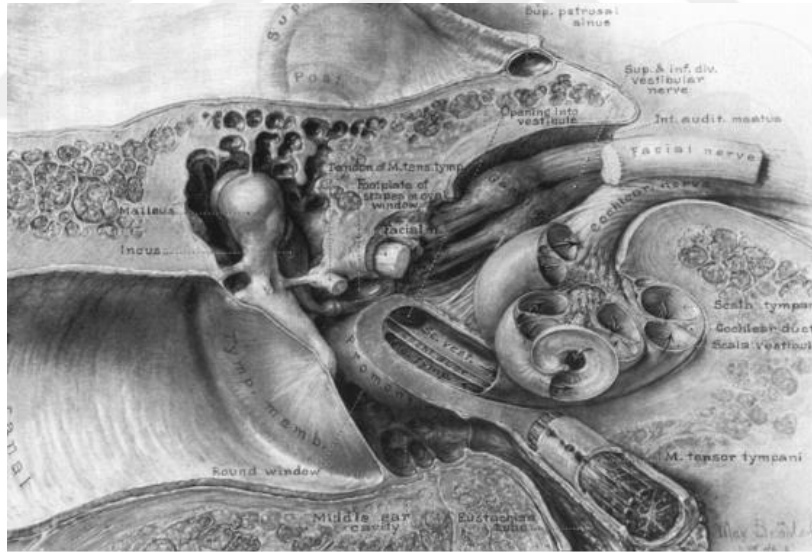
sistemin her ikisi ile, birçok sinir ucu ile sinaps yapan, silindirik şekilli hücrelerdir (26).

Krista her bir membranöz kanalın ampuller ucunu çaprazlayan nöroepitelyal hücrelerin tepe kısmıdır. Ampulla açısal hızlanma ve yavaşlamayı algılayan duyu organını içerir. Krista ampullarisde tip I tüylü hücreler kristanın tepesine yakın, tip II tüylü hücreler ise kristanın eğimli kısımları yakınında yerleşmişlerdir (28).

Makula, striola adı verilen bir hat ile ikiye ayrılan yatay şekilli bir duyu organıdır. Striola makulayı karşıt polarizasyonun olduğu tüylü hücreleri ile ikiye yarıya ayırır. Utrikül makulasında tüylü hücreler striolaya doğru yönelirken sakkülde tüylü hücreler strioladan karşı tarafa yönelir. Tip I hücreler striolaya daha yakın hücreler iken, tip II hücreler striolaya daha uzak yerleşimlidirler (26,28).

1.1.3 Kulak Anatomisi

Anatomik olarak kulak temporal kemik içine yerleşmiş dış kulak, orta kulak ve iç kulaktan oluşur (Şekil 4).



Şekil 4. Kafa kaidesinde kulağın lokalizasyonu (25)

-Aurikula: Dış yüzeyinde en derin yere konka denir. Bu çukurluk krus heliks tarafından ikiye bölünür; üstte kalan kısım simba konka, altta kalan kısım ise kavum konka olarak adlandırılır. Kavum konka önde tragus, inferiorda antitiragus ve üstte antiheliks arasında kalan kısımdır.

Anti heliks kuruları arasında kalan bölge fossa triangularis olarak adlandırılır. Auriküler kıvrığın serbest kenarının üstte ve arkada öne doğru yaptığı

katlantı heliks olarak adlandırılır. Aurikulanın en alt kısmında yer alan kıkırdaksız yapı ise lobül olarak adlandırılır (27).

Aurikulanın beslenmesi a. temporalis superficialis ve a. auricularis posterior tarafından sağlanır. Venler ise arterlere eşlik ederek, v. jugularise drene olur. Lenfatik akımı preauriküler, retroauriküler ve infraauriküler lenf nodları sağlar. Aurikulanın ön yüzünün duyusunu V. kranial sinirin n. auriculotemporalis alır (29).

- Dış Kulak Yolu: Dış kulak yolunun (DKY) uzunluğu, kulak zarının oblik yerleşmesi nedeniyle, arka duvarda yaklaşık 25 mm, ön alt duvarda 31 mm'dir. DKY, kıkırdak ve kemik olmak üzere iki parçadan oluşur. DKY'nun 1/3 dış kısmı kıkırdak, 2/3 iç kısmını kemik yapı oluşturur. Kulak zarı, DKY'nun sonunda yer alan ve orta kulak boşluğunu DKY'dan ayıran bir perdedir. Vertikal uzunluğu 9–10 mm, horizontal uzunluğu 8–9 mm ve ortalama kalınlığı ise 0,074 mm'dir.

Dış yüzde DKY derisinin devamı olan kutanöz tabaka, iç yüzde orta kulak mukozasının devamı olan mukozal tabaka ve arada fibröz tabakadan oluşur. Kulak zarı sulkus timpanikus içine Gerlach halkası denen anulus fibrosuz ile tesbit edilmiştir. Anulus üstte tam değildir. Anterior ve posterior malleolar ligamanlarla devam eder. Kulak zarının bu ligamanların üstünde kalan gevşek kısmına pars flaksida (Schrapnell zar), alttaki gergin kısmına da pars tensa adı verilir. Pars tensa kulak zarının büyük kısmını oluşturur ve ses dalgaları ile titreşen kısımdır. Pars tensa'nın orta kısmında, yukarıdan aşağı doğru uzanan malleusun manibrium mallei parçası bulunur. Kulak zarının en çukur noktasına umbo denir (2, 30).

Kulak zarı a. maxillaris interna'nın dalı olan a. auricularis profundus dalı ile beslenir. Membranın dış kısmı V. IX. ve X. kranial sinirler tarafından, iç kısmı ise VII. ve IX. kranial sinirler tarafından innerve olur.

Orta kulak kemik labirent ve kulak zarı arasında bulunan, östaki tüpü ile nazofarenkse ve aditus ad antrum ile de mastoidin havalı boşlukları ile bağlantısı olan müköz membranla döşeli bir alandır. Ortalama hacmi 0,5 cm³dür. Orta kulağın altı duvarı mevcuttur (2).

Orta kulağın lateral duvarının büyük bir bölümünü timpanik membran oluşturur. Lateral duvarın superior kısmında skutum adı verilen epitimpaniumu dış kulak yolundan ayıran kama şeklinde bir kemik yapı mevcuttur. Timpanik membran oval şekilli olup dış kulak yolu tabanı ile yaklaşık 55° açı yapar. Çevresinin büyük kısmını oluşturan fibrokartilajinöz yapıdaki timpanik anulus, timpanik kemikteki

timpanik sulkus içerisine yerleşir. Sulkus kanalın üst kısmında bulunan Rivinus çentiğine kadar uzanmaz. Sulkusun superior sınırında anulus, malleusun lateral proçesine bağlanan anterior ve posterior malleolar ligamanlar olarak fibröz bir bant halinde uzanır. Timpanik zarın Rivinus çentiğinde malleolar ligamanlar arasında kalan küçük parçası, pars flaksida olarak adlandırılır. Timpanik membranın dış kulak yoluna doğru konkav şekilli geri kalan kısmı ise pars tensa olarak adlandırılır (31).

Orta kulak boşluğunun tabanı ise juguler bulbustan kompakt veya hava dolu kemik bir tabaka ile ayrılır. Juguler bulbusun yüksekliğine göre kalınlığı değişiklik gösterebilmektedir. Taban ile mediyal duvar arasında glossofaringeal sinirin timpanik dalının orta kulak boşluğuna girdiği küçük bir delik bulunur (31).

Üst duvarı, orta kulak boşluğunu orta kafa çukurundan ayıran tegmen timpani oluşturur. Tegmen timpaniyi temporal kemiğin petröz ve skuamöz parçası oluşturur. Petröskuamöz sütür hattı erişkin yaşa kadar kapanmadığı zaman bu sütür hattı enfeksiyonların orta kranial fossaya yayılmasında rol oynayabilir (31).

Anterior duvarın üst kısmında havalı hücreler ve epitimpanik sinüs bulunur. Alt tarafındaki kemik duvar karotis arter ile orta kulağı birbirinden ayırır. Anterior duvarın orta kısmı ise östaki tüpü ile devamlılık gösterip nazofarenkse bağlanır (31).

Mediyal duvarı iç kulak ile orta kulak boşluğunu birbirinden ayırır. Mediyal duvarın ortasında büyük kabarıklık mevcuttur. Bu yapı kokleanın bazal kıvrımının orta kulağa izdüşümü olan promontoriumdur. Promontorium posteriorunda iç kulağın vestibülüne açılan oval pencere bulunur. Yuvarlak pencere oval pencerenin biraz posteroinferiorunda yer alır. Aralarında promontoriumun uzantısı olan subikulum bulunur. Promontoriumun hemen üzerinde anteriordan posteriora doğru bir seyir gösteren, fasyal kanal bulunur. Fasyal kanalın üstünde epitimpanumun mediyal duvarı başlar. Epitimpanum posteriorunda lateral semisirküler kanalın yaptığı çıkıntı gözlenir (32).

Posterior duvar üst bölümde mastoid antrumuna açılan aditus ad antrum adı verilen bir açıklık bulunur. Aditus altında inkusun oturduğu fossa inkudis denilen bir boşluk bulunur. Fossa inkudisin hemen altında ise stapes kasının içinde bulunduğu eminentia pyramidalis yer alır. Yine posterior duvar medialinde fasyal sinir ve piramidal eminens, lateralinde ise timpanik anulusun bulunduğu fasyal reses olarak adlandırılan bir boşluk bulunur. Posterior duvarda bulunan orta kulakta cerrahi olarak

ulaşılabilecek en zor alanlardan biri olan sinüs timpani medialde orta kulak medial duvarı ile lateralinde ise fasiyal sinir ile sınırlandırılmıştır (32).

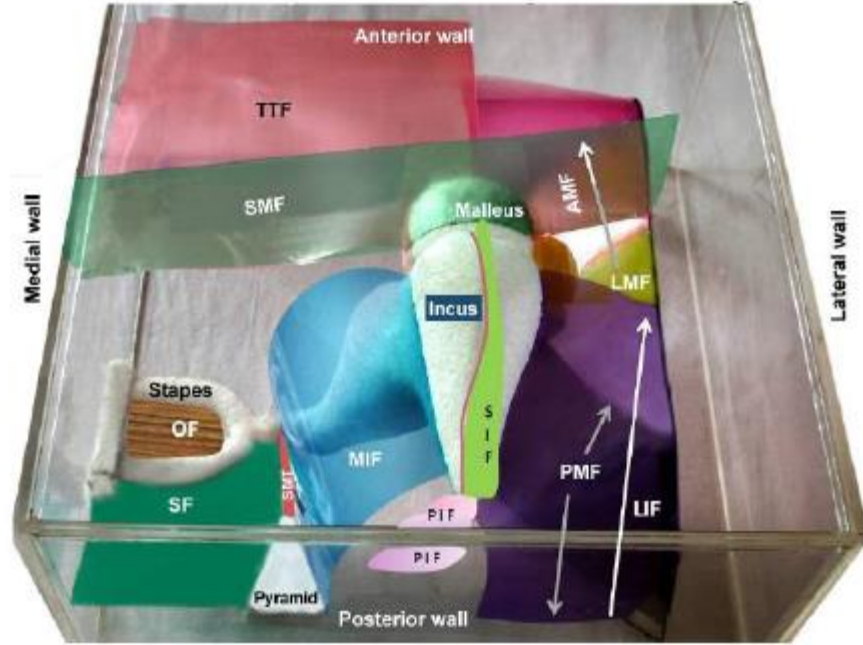
Orta kulak boşluğunda üç tane kemikçik vardır. Malleus, inkus ve stapes. Kemikçikler orta kulak boşluğunun üst ve arka kısmına yerleşmişlerdir (2).

Kemikçiklerin en büyüğü malleus dur. Malleus baş, boyun, manibrium mallei, anterior ve lateral çıkıntılar denilen üç çıkıntıdan oluşur. Manibrium mallei ile kulak zarına tutunur. Malleusun üç adet asıcı ligamenti bulunur: Anterior malleolar, lateral malleolar ve süperior malleolar ligament. İnkus, gövde, uzun ve kısa olmak üzere iki koldan oluşur. İnkusun gövde kısmı malleus ile, uzun kolu ise stapes ile eklem yapar. Medial ve lateral inkudomalleolar ligamanlar inkus gövdesi ile malleus başına bağlar. Vücudun en küçük kemiği olan stapes, baş, boyun, taban ve iki bacadan oluşur. Stapes tabanı ligamentum annulare ile oval pencereye sıkıca yapışır. Kemikçiklere tensör timpani kası ve stapes kası olarak iki kas yapışır. Tensör timpani kası kasıldığı zaman manibriumu içe ve arkaya çekerek kulak zarını sabitler. Stapes kas tendonu, eminentia pyramidalis'den çıkar ve stapesin boynuna ya da başına yapışır. Stapes kası fasiyal sinir tarafından innerve edilir ve kasıldığında yüksek şiddetteki seslerin iç kulağa geçisini engelleyerek koruyucu mekanizma oluşturur (29).

Östaki tüpü, orta kulak boşluğu ile nazofarenksi birbirine bağlayan ve nazofarenkse doğru anteroinferolateral seyir gösteren, piramit şeklinde bir yapıdır. Çocuklarda daha kısa ve yatay bir seyir gösterir. Orta kulak tarafındaki 1/3 kısmı kemik, nazofarenks tarafındaki 2/3 anteromedial kısmı ise kıkırdaktan oluşur. Östaki tüpünün açılıp-kapanmasından m. tensör veli palatini, m. levator veli palatini ve m. salpingopharyngeus sorumludur (29).

Orta kulaktaki en önemli yapılardan biri şüphesiz fasiyal sinirdir. İnternal akustik kanaldan temporal kemiğe girer. Genikulat ganglionu kadar olan kısmı labirentin segmenttir. Genikulat ganglionda keskin bir dönüş yaparak horizontal olarak posteriora doğru ilerler, bu segment timpanik segmenti olarak adlandırılır. Oval pencere yakınında ikinci dönüşünü yaparak mastoid kemik içinde vertikal olarak laterale doğru devam eden kısmı da mastoid segmenti oluşturur. Stilomastoid forameninden temporal kemiği terk eder. Temporal kemik içinde üç dal verir. Bunlar; genikulat gangliyon seviyesinde n.petrosus majör, stapes kasına giden n.stapedius ve son olarak da mastoid segmentte verdiği zarın altından ilerleyip malleus ve inkus

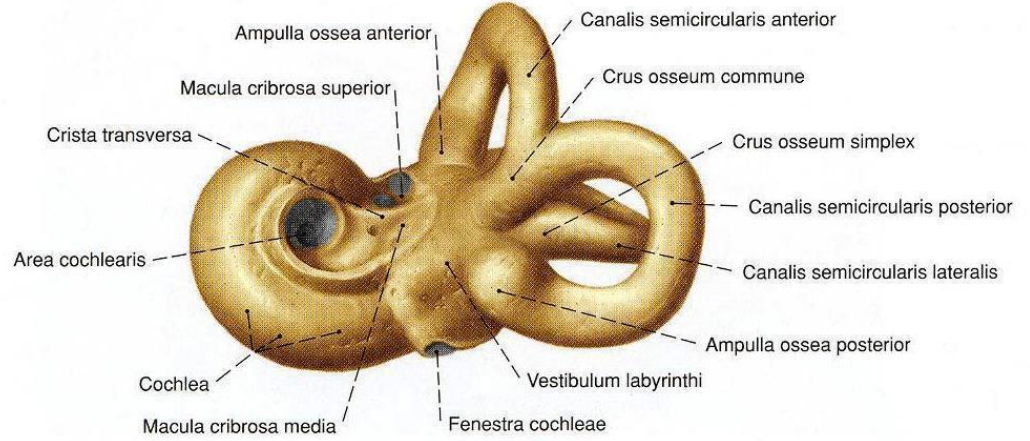
arasından geçerek petrotimpanik fissürden orta kulağı terk eden korda timpani dalıdır (32).



Şekil 5.Orta kulağın 3 boyutlu modeli. TTF: tensor timpani fold, SMF: süperior malleolar fold, AMF: anterior malleolar fold, LMF: lateral malleolar fold, SIF: superior incudal fold, OF: obturator fold, MIF: medial incudal fold, PMF: posterior malleolar fold, SMT: stapedius muscle tendon, SF: stapedial fold, LIF: lateral incudal fold, PIF: posterior incudal fold (33).

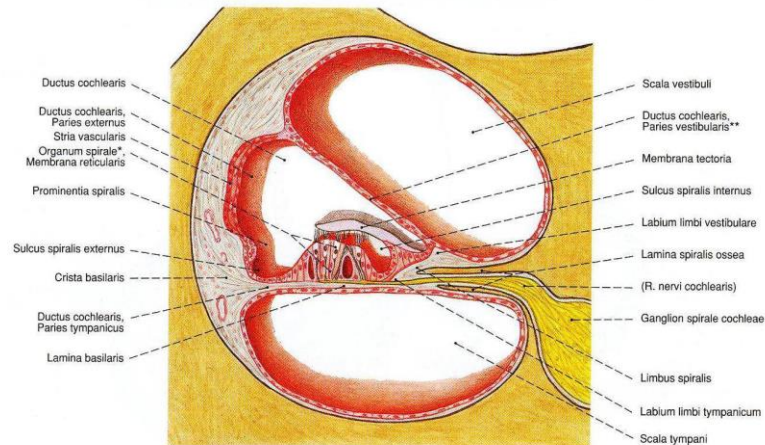
İç kulak iç içe geçmiş kanallar şeklindedir. İç kulak, temporal kemiğin petröz kısmında yerleşen, işitme ve denge ile ilgili reseptör hücrelerin bulunduğu bölümdür. İç kulak yuvarlak ve oval pencere yoluyla orta kulak ile bağlantılı olup koklear ve vestibüler akuaduktuslar yoluyla kafa içi yapıları ile bağlantılıdır. En dışta otik kapsül (osseöz labirent) bulunur. Otik kapsülün yuvarlak ve oval pencereler dışında kalan kısmı kemik dokudan oluşmuştur. Otik kapsülün içinde membranöz labirent bulunur. Kapsül ile zar labirent arasında perilenf adı verilen bir sıvı vardır. Perilenf plazmaya benzer bir şekilde düşük K^+ (3.5 mM), yüksek Na^+ konsantrasyonuna sahiptir. Osseöz labirent; vestibul, kemik semisirküler kanallar, koklea, aquaduktus vestibuli, aquaduktus koklea bölümlerinden oluşur. Membranöz labirent ise utrikulus, sakkulus, duktus semisirkularis, duktus endolenfatikus, duktus perilenfatikus, duktus koklearis ve corti organından oluşur (34).

-Kemik Labirent: Kemik labirenti otik kapsül adı verilen sert kompakt kemik dokusu oluşturur (Şekil 6). Kemik labirent şu kısımlardan oluşur; vestibul, semisirküler kanallar, koklea, aquaduktus vestibuli, aquaduktus koklea.



Şekil 6. Kemik Labirent (35)

Koklea: Kemik labirent'in salyangoz şeklindeki kısmıdır ve iç kulağın primer işitme organını içerir. Kendi üzerinde 2,5 tur döner ve apekse doğru çapı azalır ve apeks'de kör olarak sonlanır. Merkezi dikey aksına "modiolus" adı verilir. Koklea insanda skala vestibüli, skala timpani ve skala media olmak üzere üç tübüler kompartmandan oluşur. Bağ dokusundan oluşan baziler membran ve ince zar şeklindeki Reissner membranı, kokleayı uzunluğu boyunca üç bölmeye ayırır. Kokleadan enine kesit alındığında üç ayrı yapı görülür (Şekil 7).



Şekil 7. Koklea ve spiral organ (35)

Üstte kalan kısma skala vestibuli adı verilir ve oval pencereden başlayarak koklear apekse uzanıp vestibulumu açılır. Bazalde kalan kısım ise skala timpani olarak adlandırılır ve yuvarlak pencere aracılığı ile orta kulak boşluğuna bağlanır. Skala vestibuli ve skala timpani kokleanın tepesinde birleştiği kısma helikotrema denir. Ortada kalan alan ise skala media olarak adlandırılır. Skala vestibüli ve skala timpani içerisinde perilenf bulunur. Skala mediada ise endolenf vardır.

Kemik spiral lamina ve bazal membran skala timpaniyi, skala vestibüli ve skala media'dan ayırır. Skala media ve vestibüli arasındaki sınırı ise Reissner membranı oluşturur. Korti organı koklear duktus'da, baziler membranın scala media yüzünde yer alır. Korti organı içinde, koklear duktus boyunca uzanan Korti tüneli vardır. Korti organı sensöriyel (tüylü hücreler) ve destek hücrelerden oluşur. Sensöriyel hücreler iç tüylü hücreler ve dış tüylü hücreler olmak üzere iki gruptur. Sensöriyel hücreler mekanik enerjiyi elektrik potansiyellerine çevirirler (34).

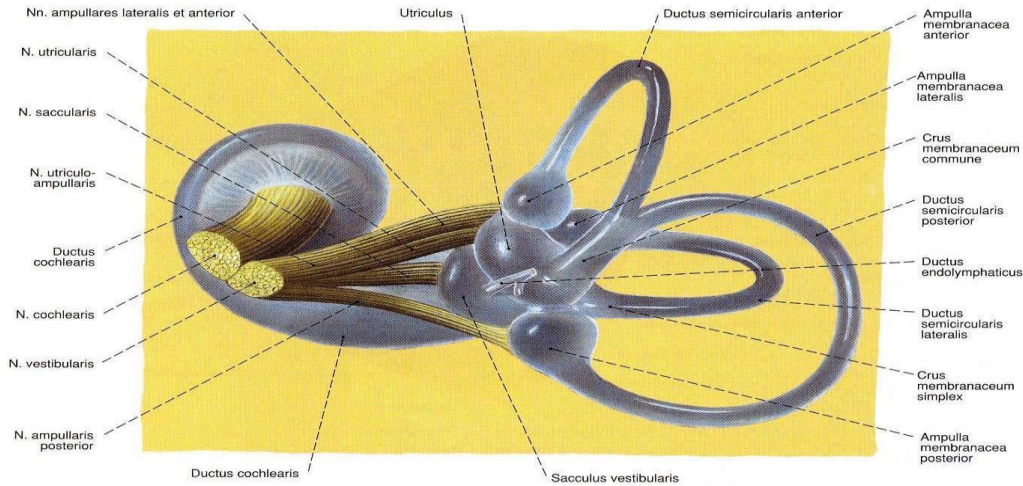
Kemik semisürküler kanallar: Anterior, posterior ve lateral olmak üzere üç tanedir. Utrikulusla bağlantılı yarım daire kanallarıdır. Utrikulusa gelince her kanal genişler ve ampulla adını alır. 240 derecelik turlar yapan, 1 mm kalınlığında ve birbirlerine 90 derece açılarla açılan kanalcıklardır. Anterior ve posterior kanalın ampullasız uçları birleşerek ortak krus oluştururlar (34).

Aquaduktus vestibuli (AV): Vestibülün anteromediyal duvarından başlayan kemik bir kanaldır. Eksternal orifise ulaşana kadar sürekli genişleyen arka petröz yüzeyi boyunca posteriora ve inferiora doğru uzanır. AV normal genişliği 1,5 mm'den daha azdır. Proksimal AV endolenfatik kanala ev sahipliği yapar. Membranöz endolenfatik duktus yaklaşık olarak 2 mm uzunluğundadır ve endolenfatik sinüse giden utriküler ve sakküler duktuslarla bağlantılıdır. Endolenfatik duktus, duktus utrikulosakkularis ile bağlantılı olarak başlar ve AV adı verilen kemik kanal içinde ilerleyerek fossa subarkuatadaki sakkus endolenfatikusa açılır. Endolenfatik kese, düz ve katlantılı olan iki kısımdan oluşur (36).

Aquaduktus koklea (AK): İnternal akustik kanala paralel seyrederek ve içine doğru uzanır. Yetişkinlerde AK'nın ortalama uzunluğu yaklaşık 1 cm dir. AK perilenfin iç kulağa yayılmasından sorumludur (36).

Membranöz Labirent

Membranöz labirenti utrikulus, sakkulus, duktus semisirkularis, duktus endolenfatikus, duktus perilenfatikus, duktus koklearis ve corti organı oluşturur (Şekil 8).



Şekil 8. Membranöz labirent ve vestibulokoklear sinir (35)

Utrikulus: Vestibulumun içyan duvarındaki reseste bulunur. İç yan duvarında makula utrikuli adı verilen kısımda denge hücreleri bulunur ve buradan n. utrikularis başlar. Utrikulusta duktus semisirkularis'lerin açıldığı beş delik ve duktus utrikulosakkularis'in açıldığı bir adet delik bulunur (34).

Sakkulus: Vestibulumun iç yan duvarındaki sferikal reseste bulunur. Bunun da iç yan duvarın da makula sakkuli adı verilen kısımda denge hücreleri vardır ve buradan n. sakkularis başlar. Sakkulusta bir tane duktus utrikulosakularis'e ait, bir tane de sakkulusu duktus koklearis'e bağlayan duktus reuniense ait iki delik vardır (34).

Duktus semisirkularis: Kemik semisirkuler kanalların içerisinde bulunurlar. Ancak kemik kanalların ancak 1/5 ini doldururlar ve diğer 4/5'lik kısmı perilemf ile doludur. Membranöz kanalların ampullaları içerisinde krista ampullaris adı verilen kabarık bölgelerde duyu epiteli mevcuttur. Buralardan n. ampullaris anterior, n. ampullaris posterior ve n. ampullaris lateralis başlar. Her üç n. ampullaris daha sonra n. utrikularis ve n. sakkularis ile birleşerek n. vestibularis'i oluşturur (34).

Duktus endolenfatikus: Duktus utrikulosakkularis adlı yapıdan çıkar. Aquaduktus vestibuli adlı kemik kanal içinde ilerler. Fossa subarkuata'daki sakkus endolenfatikus adlı şişlikte dura mater altında sonlanır.

Duktus perilenfatikus: Aquaduktus koklea içerisinde bulunur ve skala timpani ile subaraknoid boşluğu birleştirir. İçinde perilenf bulunur (34).

Duktus koklearis: İki ucu kapalı bir boru şeklinde olan duktus koklearisin tepesinde bulunan kör ucuna çekum kupulare, taban kısmındaki kör ucuna ise çekum vestibulare denir. Çekum vestibulareye yakın bölümünden çıkan duktus reuniens aracılığıyla sakkulusa bağlanır. Duktus koklearis koklear kesitlerde üç duvarlı bir yapı olarak görülür (34).

1.1.4 İşitme Fizyolojisi

Ses, bir enerji kaynağından etrafa yayılan titreşimlerin etkisi sonucu gaz, sıvı ve katı ortamlarda moleküllerin sıkışıp gevşemesi sonucu ortaya çıkan enerjidir. Bu sıkışma ve gevşemeler sonrası ortamda ses dalgaları oluşur. Moleküllerin bir defa sıkışıp gevşeme hareketi içinde kalan mesafe sesin dalga boyunu belirler. Bir saniyedeki titreşim sayısı o sesin frekansını belirler. Ses dalgalarının amplitüdü ise sesin şiddetini oluşturur. Frekans birim olarak cps (cycle per second-saniyedeki titreşim) veya Hertz (Hz) olarak belirtilmektedir. Normal bir insan kulağı 20-20000 Hz arası sesleri duyabilir. Sesin şiddet birimi desibeldir (dB). Normal insan kulağı 0-120 dB arasındaki sesleri duyabilir (37).

İşitme, bir kaynak tarafından oluşturulan ses dalgalarının kulak tarafından toplanıp beyindeki merkezlerde veri olarak algılanmasına kadar olan süreçtir. İşitme süreci geniş bir bölgeyi kapsar. Dış, orta, iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu süreçte yer alan segmentlerdir (38).

İşitme için dört kritik evre vardır. İlk evrede atmosferde oluşmuş ses dalgaları sırası ile dış kulak yolu ile orta kulağa, oradan da iç kulak sıvılarına iletilmektedir. İkinci evrede iç kulaktaki sıvılara ulaşan ses dalgalarının baziller membran tarafından analizi yapılmaktadır. Üçüncü fazda ise iç kulakta korti organında, mekanik enerji tüylü hücreler tarafından elektrik enerjisine dönüştürülerek temporal lobdaki işitme merkezine gönderilir. Son fazda yani dördüncü fazda ise tek tek gelen bu iletiler işitme merkezinde birleştirilerek sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale getirilir (39).

İşitme birbirini izleyen bir kaç fazda gerçekleşir.

A) İletim (conduction) fazı: İşitmenin gerçekleşebilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden dış ve orta kulak vasıtası ile korti organına ulaştırılması gereklidir. Bu mekanik olay sesin kendi enerjisi ile gerçekleşir.

Aurikula ses dalgalarının toplanmasında, dış kulak yolu da bu dalgaların timpanik membrana iletilmesinde rol alır (40). Sesin atmosferden korti organına iletilmesi sürecinde başın ve vücudun engelleyici, kulak kepçesi, dış kulak yolu ve orta kulağın şiddetlendirici etkileri vardır. Ses dalgaları başa çarpınca yansır ve az miktarda da olsa kırılır. Sesin geliş yönüne göre, ses dalgalarının çarptığı kulak tarafında ses dalgalarının basıncı artar karşı taraftaki kulak bölgesinde basınç düşer. Bu sesin iki kulağa ulaşması arasında 0,6 m/ sn. bir fark oluşturur. Biz sesin geliş yönünü bu sayede ayırt edebiliriz.

Orta kulak, timpanik membrana ulaşan ses dalgalarının iç kulaktaki sıvı ortama ulaştırılmasında rol alır. Ses dalgaları orta kulaktan iç kulağa geçerken yani direnci düşük olan gaz ortamdan direnci daha yüksek olan sıvı ortama geçerken yaklaşık 30 dB civarında bir şiddet kaybına uğrar. Orta kulak, bu ses dalgalarındaki enerji azalmasını önlemek için impedans (direnç) denkleştirme görevi üstlenir (41, 42). Orta kulağın ses yükseltici etkisi üç mekanizmayla gerçekleşir.

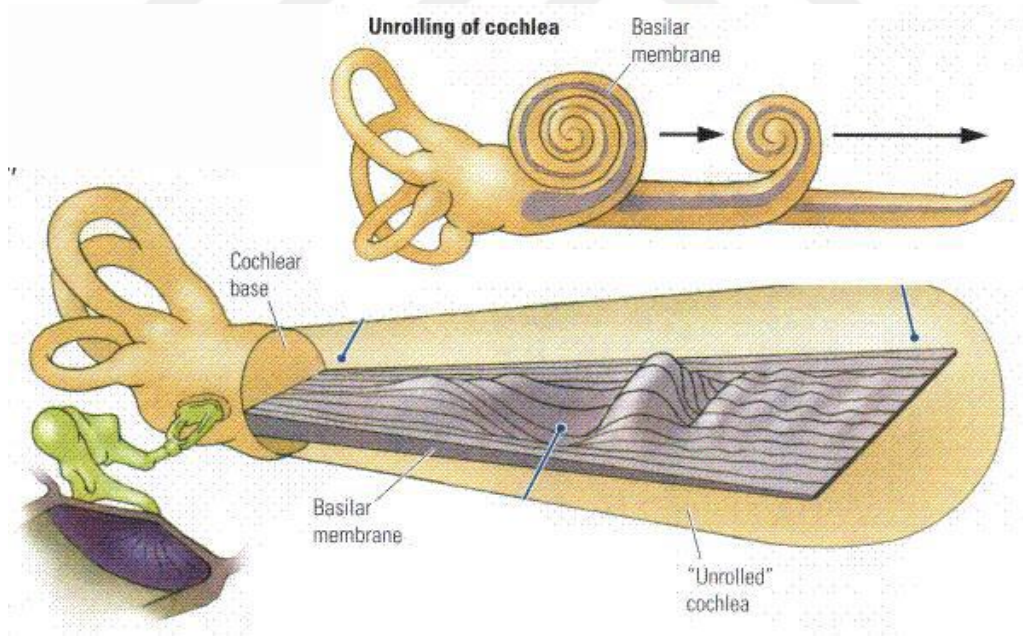
1. Kulak zarının işitmede rol oynayan pars tensa bölgesi, hem anulus içine sıkıca yerleşmiştir hem de manubrium malleiye sıkı bir şekilde yapışıktır. Kulak zarı kemiğe sıkı bir şekilde yapıştığı için anulusta titreşim olmaz, ince olan orta kısımda titreşim gerçekleşir ve bu sayede titreşim enerjisi yarı sabit manubrium mallei'de yoğunlaşır. Bu şekilde ses enerjisi iki katına çıkar.

2. Kemikçikler bir kaldıraç gibi görev yaparlar. Bu kaldıraçta, manubrium mallei ve inkusun uzun kolu kaldıracın kollarını, malleus başı da destek noktasını oluşturur. Ses dalgası ile inkudo-malleolar kompleks tek bir ünite gibi hareket eder. Bu şekilde kulak zarını titreştiren ve manubrium üzerinde yoğunlaşan ses enerjisi inkudo-malleolar kompleks aracılığıyla stapesin başına 1.3 kat artırılarak ulaşmış olur.

3. Kulak zarı ve stapes tabanındaki titreşim alanları arasındaki oran yaklaşık olarak 18/1'dir. Kulak zarının en periferik bölgelerinin titreşmediği hesaba katılırsa efektif oran 14/1'dir. Ses, kulak zarı ile stapes tabanının birbirine oranı ile orantılı olarak 14 kat güçlenerek iç kulağa ulaştırılır (41, 42).

B.Dönüşüm (transduction) fazı: İç kulakta gelen frekansların periferik analizi yapılıp ve corti organında ses enerjisi biyokimyasal olaylarla elektriksel enerji haline dönüştürülür.

Ses dalgalarının perilenfe iletilmesi 1960 yılında Bekesy tarafından kobaylarda stroboskopik aydınlatma ile ses dalgalarının baziller membranda meydana getirdiği değişiklikleri araştırılmıştır. Ses dalgalarının perilenfe geçmesi ile perilenfin hareketlendiğini ve baziller membranda bazal turdan başlayarak apikal tura kadar uzanan titreşimler meydana getirdiğini gözlemlemiştir. Bekesy bu harekete ilerleyen dalga **“travelling wave”** adını vermiştir (Şekil 9). Baziller membranının çapı bazal turda dar (0,12mm), apikal turda daha geniştir (0,5 mm). Bazal turda baziller membran gergindir ve baziller membran genişliği arttıkça gerginlik azalır. Bu fark nedeni ile ses dalgası, bazal turdan apikal tura kadar gezinen dalga ile ilerlemiş olur. Bekesy'nin ortaya koyduğu diğer bir nokta da baziller membran amplitüdlerinin her yerde aynı olmadığıdır.



Şekil 9. İlerleyen dalga (travelling wave) modeli (43).

Baziller membranının amplitüdü sesin frekansına göre değişiklik gösterir. Yüksek frekanslı seslerde bazal membran amplitüdüleri bazal turda en yüksek iken alçak frekanslarda bazal membran amplitüdüleri apikal turda en yüksek seviyeye ulaşır.

Kokleadaki İTH ve DTH'ler ses enerjisinin elektriksel enerjiye dönüşmesinde rol oynar. Bazal membrandaki yer değişimi, tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki DTH'leri hareketlendirir. Tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki sıvı kayma hareketi İTH'leri hareketlendirir. Böylece İTH hız, DTH yer değiştirme algılayıcısı olarak görev görür. Her tüylü hücrenin titreşim amplitüdünün en yüksek olduğu bir frekans vardır. Bu durum baziller membran amplitütleri için de geçerlidir (41, 42).

Corti organının iç ve dış tüylü hücreleri mekanik enerjinin elektriksel enerjiye dönüşümünde rol oynar. Tüylü hücrelerin sterosilyalarının tepesinde spesifik olmayan iyon kanalları vardır. Baziller membran hareketleri ile sterosilyalar hareket eder ve iyon kanalları hareketin yönüne göre açılır veya kapanırlar (44).

Endolenfte +80 mV'luk bir endolenfatik potansiyel vardır. Buna karşılık dış tüylü hücrelerin içinde -70 mV, iç tüylü hücrelerin içinde ise -45 mV'luk negatif elektrik yükü vardır. Bu fark nedeni ile hücre içine K⁺ iyonu akımı ortaya çıkar ve oluşan elektriksel potansiyele bağlı bir takım kimyasal transmitterler salınır. Hücreler bu nörotransmitterler aracılığıyla kendileri ile ilişkili olan afferent sinir liflerine elektriksel potansiyelleri aktarmış olur.

Sinir lifleri bulundukları tüylü hücrelerin özelliklerini aynen yansıtır. Karakteristik frekansı ve non-lineer özellikleri aynen sinir liflerinde de görülür. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre Corti organında değerlendirilmiş olur (44).

Tek tek gelen sinir iletileri, işitme merkezinde birleştirilerek çözülür ve sesin karakteri, içeriği anlaşılır hale getirilir. Spiral gangliondaki sinir hücrelerinin aksonları nervus koklearis olarak devam eder ve pontadaki koklear nukleuslara ulaşırlar. Koklear nukleuslar, ventral ve dorsal olmak üzere iki bölümdür. Düşük frekanslı seslerle oluşan uyarı ventral nukleusa, yüksek frekanslı seslerle oluşan uyarı dorsal nukleusa ulaşır. Bu liflerin çoğu beyin sapının karşı tarafına geçerek superior olivar komplekse katılırlar. Lifler buradan lateral lemniskus ve inferior kollikulusa giderler. Inferior kollikulustan çıkan lifler medial genikulat nukleus aracılığı ile temporal loptaki Sylvian fissürde bulunan işitme merkezine gelirler (24,41).

1.2 İŞİTME KAYIPLARI

İşitme kaybı insanların konuşma ve anlama becerilerinde bozulma oluşması ve bunun sonucunda, çevresiyle olan iletişiminin de kötüleşme meydana getirmektedir. Çocukluk döneminde ortaya çıkan işitme kayıpları, çocuğun eğitim ve öğretim yaşamının olumsuz yönde etkileyerek ileriki hayatında birçok engelle karşılaşmasına neden olacaktır. Erişkin popülasyonda ortaya çıkan işitme kayıpları ise kişilerin yaşam kalitesinde düşmeye, psikososyal gerilemenin ortaya çıkmasına ve depresif semptomların oluşmasına neden olmaktadır. İşitme kayıpları 500 Hz, 1000 Hz ve 2000 Hz ve 4000 Hz’de elde edilen işitme eşiklerinin ortalamasına göre sınıflandırılır. Aşağıdaki tabloda yetişkinlerde en çok kullanılan sınıflandırma gösterilmektedir. İşitme kaybını meydana getiren pek çok neden bulunmaktadır (45).

1.2.1 İşitme Kaybı Sınıflaması

Ortaya çıktığı yaşa göre konjenital ve akkiz olarak sınıflandırılabilceği gibi, işitme yollarının herhangi bir basamağında meydana gelen patolojiye göre de sınıflandırılabilir.

1.2.1.1 İletim Tipi İşitme Kaybı

Dış kulak yolu, orta kulak ve iç kulakta bulunan patolojiler iletim tipi işitme kaybı olarak adlandırılır. Konjenital anomaliler (aurikula atrezileri, aurikular malformasyon), enfeksiyonlar (akut otitis eksterna, otomikoz, malign eksternal otit), buşon, yabancı cisimler, dış kulak yolu stenozu ve tümörleri (ekzostoz ve osteom, dış kulak yolu malign tümörleri) gibi dış kulak patolojileri, akut otitis media, seröz otitis media, kronik otitis media, otoskleroz, timpanoskleroz, miringoskleroz, kolesteatom, genetik geçişli hastalıklar (Pierre-Robin Sendromu, Crouzon Sendromu, Goldenhar Sendromu, Alport Sendromu, Osteogenezis Imperfekta), travmalar (temporal kemik kırıkları, aurikula yaralanmaları, barotravma), maligniteler (bazal hücreli karsinom, yassı epitel hücreli karsinom), spesifik enfeksiyonlar (tüberküloz, sfiliz) gibi orta kulak patolojileri ve superior kanal dehissansı, otik kapsül erezyonu gibi patolojiler ise iletim tipi işitme kaybına neden olan iç kulak patolojileri içerisinde yer alır (29).

1.2.1.2 Mikst Tip İşitme Kaybı

Sensörinöral işitme kaybıyla beraber iletim yolağında bir patoloji de mevcuttur. İç kulağa kadar olan yolaktaki problem nedeniyle kemik iletiminde kayıp meydana geldiği gibi; sensörinöral hasar nedeniyle daha büyük oranda hava iletimindeki işitmede de bir kayıp ortaya çıkar. Bu tip işitme kaybına ise birden çok patolojinin dahil olması nedeniyle mikst tip işitme kaybı denir (46).

Mixt tip işitme kayıpları var olan bir sensörinöral işitme kaybının üzerinde, daha önceki kayıptan bağımsız olarak herhangi bir orta kulak patolojisinin eklenmesi ile ortaya çıkabildiği gibi, orta kulakta başlayan bir patolojinin zamanla cochleayı da etkilemesi sonucunda da oluşabilir (46).

1.2.1.3 Sensörinöral Tip İşitme Kaybı

Kokleada veya işitsel yolakta gelişen hasara bağlı olarak ortaya çıkan işitme kaybı sensörinöral işitme kaybı olarak isimlendirilir (29).

Sensörinöral işitme kayıplarının nedenleri değişmekle beraber, doğuştan ve akkiz olarak iki gruba ayrılabilir. Doğuştan olanlar yenidoğanlarda en sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Kalıtsal olarak aktarılabilceği gibi, fetal dönemdeki patolojilerden de kaynaklanabilir. Annede meydana gelen rubella veya kızamıkçık, doğumsal işitme kaybının sebeplerinden biridir. Kafa travmaları, yaşa bağlı işitme kaybı (presbiakuzi), aşırı gürültüye maruz kalma, meniere hastalığı, menenjit sensörinöral işitme kaybına neden olan faktörlerden birkaçıdır (47).

Erişkinlerde meydana gelen Sensörinöral tip işitme kaybının nedenleri;

- Yaşlılığa bağlı işitme kayıpları (Presbiakuzi)
- Tümörler
- Koklear otoskleroz
- Meniere Hastalığı
- Enfeksiyon hastalıkları (Bakteriyel Menenjit, Sifiliz, Lyme Hastalığı)
- Gürültüye bağlı oluşan işitme kayıpları
- Travmalar
- Nörolojik hastalıklar (Migren, Benign kafa içi basınç artması)
- Hematolojik hastalıklar (Orak Hücre Anemisi, Kan viskozite bozuklukları)
- Sistemik kemik hastalıkları
- Hiperlipoproteinemi

- Endokrin hastalıkları (Hipotiroidi, Hipoparotiroidi)
- Kronik böbrek yetmezliği
- Ani işitme kaybı
- Sarkoidoz
- Kalıtsal hastalıklar (Usher sendromu, Waardenburg sendromu, osteopetroz) (48) olarak sıralanabilir.

1.2.1.4 Santral Tip İşitme Kaybı

İşitsel sinir sistemini ve özellikle serebral korteksi tutan patolojilerle ortaya çıkan konuşmayı anlama zorluğudur. Çaprazlaşan ve çaprazlaşmayan işitsel afferent yollardan dolayı, unilateral santral patolojilerde saf ses eşiklerinde belirgin bir etkilenme beklenmez.

Santral işitsel sinir sistemi patolojilerinin bir kısmında, saf ses odyometrisinde normal sonuç elde edilmesine karşın, sadece ileri konuşma testlerinde patolojik bulguya erişilmesi söz konusu olabilmektedir (49).

1.2.2 Presbiakuzi

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre 2010 yılındaki 65 yaş üzeri dünya nüfusu 524 milyondur (dünya nüfusunun % 8'i) ve 2050 yılında bu sayı yaklaşık olarak 1,5 milyara (dünya nüfusun % 16'sına) ulaşacaktır (50). Dünyada işitme kaybı olan erişkinlerin sayısı yaklaşık olarak 328 milyon ve 65 yaş üstü nüfusun yaklaşık 1/3'i işitme kaybı yaşamaktadır. DSÖ verilerine göre sakatlık nedeniyle kaybedilen sağlıklı yılların toplamı değerlendirildiğinde presbiakuzi bu kayba yol açan nedenler arasında üçüncü sırada bulunmaktadır (51).

Presbiakuzi, bilateral, ilerleyici, çoğunlukla yüksek frekansları tutan sensorinöral bir işitme kaybıdır. İşitme kaybı, pes frekanslardan başlayarak tiz frekanslara doğru giderek artış gösterir. Presbiakuzi altıncı dekatta başlar ve yaş ilerledikçe işitme kaybı artış gösterir (48).

Presbiakuzili hastalarda ilk olarak yüksek frekanslarda işitme kaybı başlar ve bu kayıp özellikle gürültülü ortamlarda kendini daha çok belli eder. Yaşlanmaya bağlı klinik bulguların en önemlisi 2000 Hz üstünde meydana gelen eşik yükselmeleridir ve 2000 Hz'den başlayarak yüksek frekanslara doğru işitme giderek kaybolur. Ancak bu kayıp konuşma frekansları dışında kaldığı için başlangıçta speech discriminasyon

da (SD) etkilenme olmaz (52). Sesleri tanıma ve lokalizasyon yeteneği de kaybolur. Kayıp, sert sessiz harflerin (t, p, k, f, s) anlaşılmasında önemli olan 2000-4000 Hz aralığına ilerlediğinde sesli harflerin anlaşılması ve konuşmanın anlaşılması da etkilenir. Buna bağlı olarak pür ton odyogramdaki kayıpla açıklanamayacak derecede SD'de düşme ortaya çıkar. Yaşlı bireyler sıklıkla: “Duyabiliyorum fakat anlayamıyorum.” şeklinde yakınırırlar (6).

Presbiakuzi klinik olarak bazı alt kategorilere ayrılmaktadır. Bu konuda yapılan ilk çalışma Crowe ve Saxen (53)'in çalışmalarıdır. Bu çalışmaya göre presbiakuz isensorinöral ve nöral presbiakuzi olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Schuknecht (54) tarafından 1964 yılında bu sınıflamaya metabolik ve koklear presbiakuzilerde eklenmiş ve böylelikle yaşa bağlı işitme kayıpları 4 gruba ayrılmıştır. Buna göre presbiakuziler;

1-Sensoriyal (Duyusal) Presbiakuzi: Corti organındaki tüylü ve destek hücrelerin kaybı sonucunda oluşmaktadır. DTH' ler İTH lerden daha fazla ve daha önce etkilenir. Dejenerasyon DTH'lerin dış kısmında daha fazladır. Corti organındaki tüylü hücrelerin ve destek hücrelerin kaybı Corti organında düzleşmeye neden olur. İç kulakta yaşa bağlı oluşan değişiklikler kokleanın bazalinden başlayıp apekse doğru ilerler. DTH kaybının en fazla yaşandığı kısım kokleanın bazal 10-15 mm'lik bölümüdür. Bunun neticesinde odyogramda yüksek frekanslarda meydana gelen ve dik bir düşme gösteren SNİK gözlenir. Sensöriyal presbiakuzide SD'de kötüleşme yoktur (55).

2-Nöral Presbiakuzi: Yaşlı bireylerde iç kulakta meydana gelen en önemli değişikliklerden biri spiral ganglion hücre dejenerasyonudur. Nöral presbiakuzi koklea ve santral işitme yollarındaki sinir hücrelerinin atrofisi ile kendini göstermektedir. Nöronlardaki dejenerasyon tüm kokleada yaygın olarak gözlenir. DTH ve İTH etkilenmesi nadirdir. Hücre kaybı erken yaşlarda başlar ve etkilenme hızında genetik faktörlerin rolü büyüktür. İşitme kaybı yüksek frekanslara doğru artış gösterir. SD skorlarında işitme kaybından beklenmeyecek ölçüde büyük bir düşüş gözlenir (55, 56).

3-Metabolik (Strial) Presbiakuzi: Stria vaskülarisin atrofisi ile karakterize presbiakuzi tipidir. Stria vaskülaris endolenfteki iyon konsantrasyonlarını ve bunun sonucunda gelişen endokoklear potansiyellerin oluşumunu sağlar. Yaşlanmayla birlikte strial dokuların dejenerasyonu sonucu endolenf üretimi azalır ve edolenfatik

potansiyellerde bozulma meydana gelir. Kokleanın tamamını etkileyen bir bozulma meydana gelir ve simetrik, düz tipte bir işitme kaybı meydana gelir. İşitme kaybı yavaş bir progresyon gösterir. Genellikle SD bozulmaz (55).

4-Mekanik (Koklear) Presbiakuzi: Baziller membran ve spiral ligamentte mekanik değişimler, kalınlaşmalar sonucunda oluşmaktadır. Kalınlaşma kokleanın bazal kıvrımında daha fazla oluşmaktadır. Kokleanın fiziksel özelliklerinde oluşan değişiklikler mekanik hareketleri etkilemekte ve bunun sonucunda işitme kaybı meydana gelmektedir. Odyogramda yüksek frekansları tutan ve kademeli bir düşüş gösteren SNİK oluşmaktadır. SD skorlarında herhangi bir düşüş olmamaktadır (55).

1.3 İşitmenin Değerlendirilmesi

İşitmenin değerlendirilmesinde günümüzde birçok test bataryası mevcuttur. Bunlardan işitmenin değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan saf ses odyometridir. Genellikle supraaural kulaklıklar yardımıyla yapılan bu testte her bir kulağın ayrı ayrı işitme eşikleri saptanabilmektedir. Hava yolu ve kemik yolu eşikleri ayrı ayrı saptanabildiği için işitme kayıplarının sınıflaması ve tedavisinde büyük fayda sağlamaktadır.

Saf ses odyometri ile benzerlik gösteren serbest alan testin de ise ses hoparlörlerle direkt olarak değil, ortama verilerek hastaya iletilir. Genellikle kulaklık kullanamayacak kadar küçük çocuklar, hiperaktivite, mental retarde veya otizm şüphesi olan çocuk hastalarda tercih edilir.

İşitmeyi değerlendirdiğimiz diğer test ABR (Auditory Brainstem Response) dir. ABR uygun test protokolleri ile yapıldığında işitme sisteminin tüm aktivasyonunu klinik olarak kaydetmek mümkündür. Aslında ABR tam bir işitme testi değil, işitsel sistemdeki afferent nöronların senkronizasyonunun bir yansımasıdır. ABR retrokoklear patolojilerin saptanmasında büyük kolaylık sağlamaktadır.

Otoakustik emisyon ise kokleanın spontan olarak veya bir akustik uyarana yanıt olarak ürettiği düşük şiddetteki seslerdir. Klinikte kullanılan otoakustik emisyonda dış kulak yoluna yerleştirilen prob ile uyarın verilerek kokleanın bu sese vermiş olduğu yanıt özel bir mikrofona sayesinde kaydedilir. Otoakustik emisyon yenidoğan işitme taramalarında geçmişte yaygın olarak kullanılmıştır (57).

Çalışmamızda yüksek frekanslardaki işitme kaybının tespitinde odyometri kullanıldığı için bundan sonraki bölümlerde sadece odyometri testi hakkında detaylı bilgi verilecektir.

1.3.1 Odyometri

Odyometreler kalibre edilmiş saf ses üreten, konuşma sesleri çıkartan, bir yönlendirici tarafından manipüle edilebilen (mikrofonlu, kulaklıklılı ve kemik yolu için vibratörlü) cihazlardır. Odyometreler; saf ses odyometrisi ve konuşma odyometrisi olmak üzere iki ana gruba ayrılır (58).

1.3.1.1 Saf Ses Odyometri

İşitmenin değerlendirilmesinde en önemli testtir (55). Saf ses odyometresi; işitme kaybının tespitinde eğer kayıp varsa hangi kulakta olduğunu anlamada, işitme kaybının derecesi ve tipi hakkında tanısal bilgi vermektedir. Bunun yanı sıra, işitmeyi korumak için yapılan cerrahi ve medikal müdahalelerden sonra işitsel değişimleri saptamada, işitme kayıplarının görüntülenmesinde, hastalara uygulanacak koklear implant veya işitme cihazı seçimlerinde uygun yöntemin saptanmasında, işitme cihazlarının frekansa özgü kazançlarının saptanmasında test bataryasındaki öncelikli değerlendirme aracıdır. Saf ses odyometri, otoakustik emisyon (OAE) ve akustik refleks testlerini yorumlamada da yardımcı olmaktadır (55). Saf ses odyometride kullanılan desibel skalasının referansı 0 dB HL'dir. Bu değer odyometrik sıfır olarak tanımlanmaktadır (55, 56). Odyometreler aracılığıyla belirlenen işitme eşiklerinin dökümente edildiği grafiklere odyogram denir (37).

Saf ses odyometride hava yolu ve kemik yolu olmak üzere iki ayrı ölçüm yapılmaktadır (37,557).

Saf ses hava yolu testi: İşitme kaybının derecesini saptamak için kullanılır. Standart olarak 125-8000 Hz arasındaki frekanslarda ölçüm yapılır. Gerektiğinde yüksek frekans odyometre ile 16000-18000 Hz'lere kadar ölçüm gerçekleştirilebilir (57). İşitme eşiklerinin saf ses ortalaması düşük frekanslarda 0.5, 1 ve 2 kHz ve yüksek frekanslarda 3, 4 ve 6 kHz'de hesaplanır (59). Teste algılanması en kolay 1000 Hz'den başlanıp yüksek frekanslara doğru ölçümün sürdürülmesi daha sonra ise 500 Hz ve daha alçak frekanslara doğru testin uygulanması tercih edilen yöntemdir (37).

Kural olarak önce sağlam kulaktan ölçüme başlanır. Eşik saptamada ascending (çıkıcı) ve descending (inici) metotları kullanılır. Ascending metodunda, tahmin edilen işitme eşiği seviyesinin altından yukarı doğru çıkılarak eşik saptanır. Descending metodunda ise işitme eşiğinin üstünden aşağıya doğru inilerek eşik saptanır. Hastanın cevabından sonra ses şiddeti 10 dB azaltılıp, 5 dB arttırılarak işitme eşiği saptanır. Doğru ve güvenilir eşiğin belirlenebilmesi için 3/5 doğru cevabın alındığı değer seçilmelidir. Tüm frekanslarda hava yolu işitme eşikleri saptandıktan sonra her iki kulak için de 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz ve 4000 Hz frekanslardaki işitme eşiklerinin ortalaması alınarak saf ses ortalaması bulunur. Bulunan bu değer işitme kaybının derecesi olarak belirtilir. Tablo 1 (37,57).

Tablo 1. Yetişkinlerde kullanılan işitme kaybı sınıflandırması (37)

İşitme kaybının derecesi	Northern ve Downs, 2002	Jerger ve Jerger, 1980	Goodman, 1965
Normal işitme	< 16	< 21	< 26
Çok hafif	16-25	-	-
Hafif	26-30	21-40	26-40
Orta	30-50	41-60	41-55
Orta-ileri	-	-	56-70
İleri	51-70	61-80	71-90
Çok ileri	>70	>80	>90

Saf ses kemik yolu testi: İşitme kaybının tipini tanımlamak için kullanılır. İç kulaktan işitme merkezine kadar olan sistem değerlendirilir. Kemik iletimi mastoid çıkıntı üzerine yerleştirilen özel tasarımlı ve kalibre edilmiş vibratörler aracılığı ile sağlanır (37).

Kemik yolu işitme eşikleri genel olarak 250-4000 Hz arasındaki frekanslarda ölçülür. Kural olarak burada da önce sağlam kulak ölçülür. Kemik yolu eşiği belirlenirken ascending ve descending metotları geçerlidir (58,59)

Kafatasına uygulanan titreşim uyarını kokleaya ulaştırır ve ses duyulur yani elde edilen cevap iç kulağın cevabıdır (59). Kemik yolu değerlendirmeleri sensörinöral sistem, havayolu ise iletim ve sensörinöral sistemi içine alan tüm işitme sistemi hakkında bilgi verir. Hangi kulak değerlendirilirse değerlendirilsin vibratör titreşiminden tüm kafatası etkilenir, enerji vibratörün yerleştirildiği alana konsantre

değildir. Bu nedenle kemik yolu ölçümlerde mutlaka maskeleme yapılmalıdır (37,60).

1.3.1.2 Konuşma odyometrisi

Bu testin amacı, hastanın konuşma sinyallerini ne kadar iyi duyduğu ve anladığını ortaya koymaktır (56). Konuşma odyometrisinde; saf seslerden çok, günlük dinleme deneyimlerinin temsilcisi olan daha önceden kaydedilmiş veya kullanıcı tarafından okunan kelimeler kullanılarak, hastanın işitsel becerileri değerlendirilir (37,61). Bu testlerde işitmenin duyarlılığından çok hastanın iletişimsel yeterliliğinin belirlenmesi hedeflenir. Hastanın konuşmayı alma eşiği, konuşmayı fark etme eşiği, konuşmayı ayırt etme skoru, en rahat dinleme seviyesi ve rahatsız edici ses seviyesi değerlendirilir (1).

Konuşmayı alma eşiği (Speech reception threshold): Belli bir şiddet seviyesinde hastanın kendisine sunulan iki (İngilizcede) veya üç (Türkçede) heceli kelimelerin (günlük hayatta sıklıkla kullanılan) %50 oranında doğru olarak tekrar edebilme becerisini ölçer. Bireyin 3/5 kelime söylediği en düşük şiddet seviyesi eşik olarak kabul edilir. Konuşmayı alma eşiği ile saf ses ortalaması arasındaki farkın ± 10 dB olması kabul (58).

Konuşmayı farketme eşiği (Speech detection threshold): Hastanın konuşma sesini fark edebildiği en düşük ses şiddet seviyesi saptanır. Konuşmayı alma eşiği ile konuşmayı fark etme eşiği arasındaki fark iletim veya mikst işitme kayıplı bireylerde normal işitenlere göre 5 dB veya daha az, hafif derecede sensörinöral kayıplılarda ise yaklaşık 8 dB olarak bildirilmiştir (37).

Konuşmayı ayırt etme (Speech discrimination): Bu testte eşik üstü sabit bir seviyede tek heceli kelimeler kullanılarak konuşmayı tanıma becerisinin değerlendirilmesi amaçlanır. Normal işitmeye sahip bir kulağın en rahat duyabildiği ses saf ses ortalaması + 40 dB düzeyindedir. Konuşmayı ayırt etme testi en rahat ses seviyesi değerinde uygulanır. İşitme kaybının derecesine ve kaybına neden olan patolojinin cinsine göre konuşmayı ayırt etme skoru %100 ile %0 arasında değişebilir (37).

- %92-100 doğru ise normal,
- %76-88 doğru ise hafif zorluk,
- %60-72 doğru ise orta dereceli zorluk,
- %40-56 doğru ise zayıf,

-%40 ve altı doğru ise çok zayıf olarak yorumlanır.

Değerlendirme sonucunda; teşhis, rehabilitasyon (işitme cihazı yönünden) ve ayırıcı tanıda (özellikle retrokoklear patoloji açısından) klinisyene oldukça önemli bilgiler verir (57).

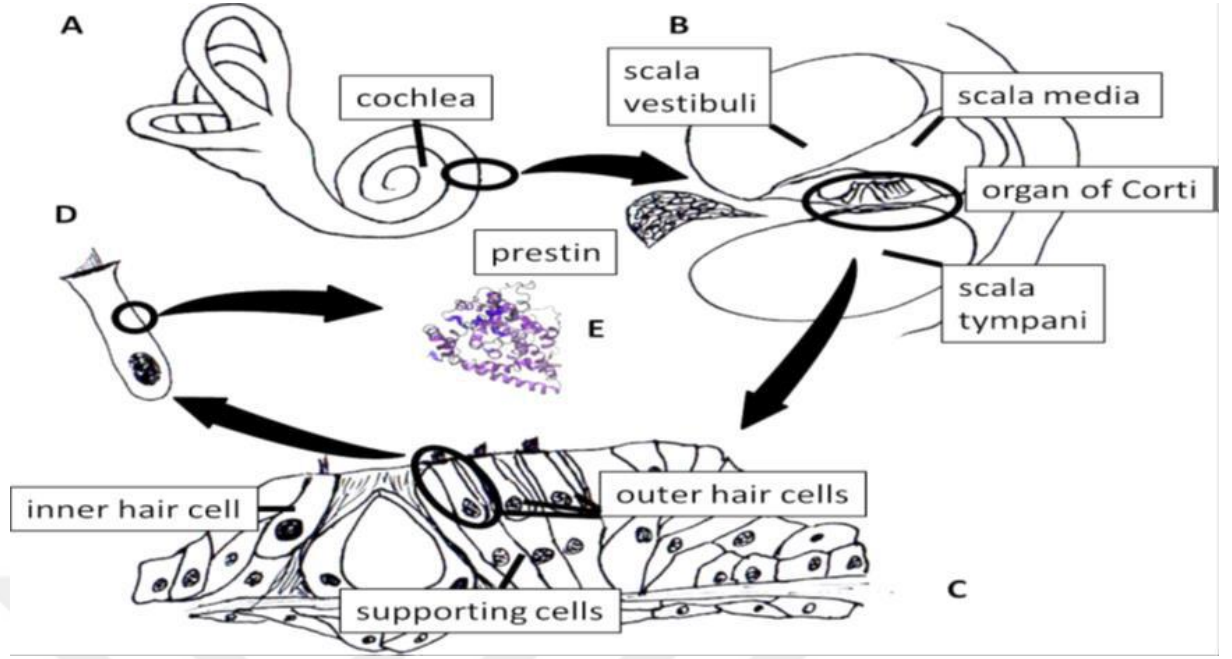
Rahatsız edici ses seviyesi (Uncomfortable loudness): Hastanın, konuşma seslerinden rahatsız olduğu işitme eşiğinin belirlenmesi amacıyla yapılan bir konuşma testidir.

En rahat ses seviyesi (Most comfortable loudness): Hastanın konuşma materyalini en rahat şekilde kullandığı, yani konuşma materyalini dinlemeyi tercih ettiği işitme düzeyidir (37).

1.4 Prestin

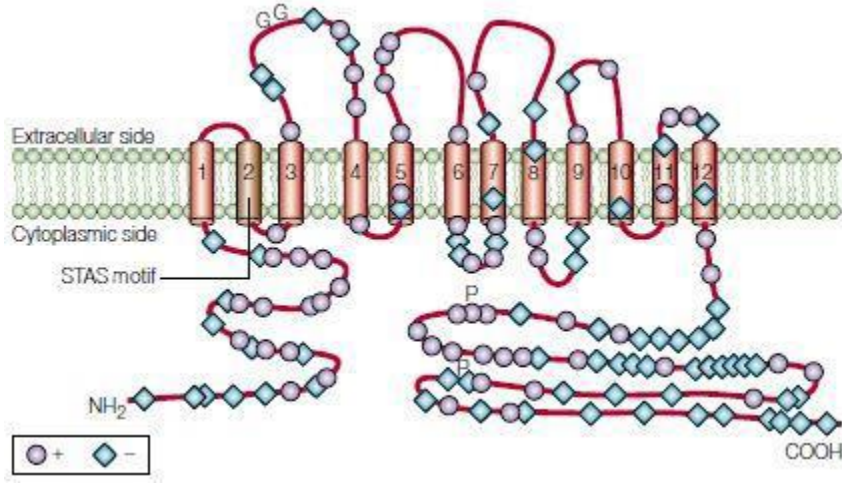
Dış tüylü hücreler, ses dalgalarının oluşturduğu bazılar membranın hareketini kodlayan ve akustik frekanslarda elektromotil özellik sayesinde uzunluklarını ve kısalığını değiştirebilen hücrelerdirler (7,8). Membranın polarizasyonu hücrenin uzamasını, depolarizasyonu hücrenin kasılmasını sağlar (9).

DTH'lerin yan kısmında yer alan prestin isimli bir protein (Şekil 7. D ve E) voltaj bağımlı elektromotiliteden sorumlu motor protein olarak görev yapar. Prestin asıl olarak dış tüy hücrelerinin motilitesi, kokleada görülen duyarlılık ve frekans seçiciliğinden sorumludur (9).



Şekil 10. A: Koklea ve yarı dairesel kanallardan oluşan iç kulak. **B:** Corti organı ile skala media, timpani ve vestibuli arasındaki ilişkiyi gösteren kokleanın bir kesitidir. **C:** İç ve dış tüy hücrelerinin birbirleriyle olan ilişkisi ve Corti organındaki destekleyici hücreler. **D:** Moleküler motorların (prestine) bulunduğu yanıl zar üzerinde bir daire bulunan bir dış tüy hücresi. **E:**prestine'in 3D yapısı (He ve ark. uyarlanmıştır) (14).

Prestine anyon taşıyıcı protein olan SLC26/SulP (Sülfat permeaz) büyük ailesine dahil olan SLC26A proteinlerin beşinci üyesidir (62). Ailenin üyeleri 700-1000 aminoasitle, hayvan, bakteri, bitki ve mantarlarda yaygın olarak bulunmaktadır. Prestinin kendisi 744 aminoasitten meydana gelmektedir. SLC26 ailesi proteinleri nispeten büyük membran proteinleridir. Aile üyeleri STAS (sulfate transporter and anti-sigma antagonist) olarak isimlendirilen sitoplazmik C terminal motifi korumuş 10-14 transmembrana benzer topolojiye sahiptirler (Şekil 11) (10,63). Yukarıda belirtildiği gibi, memeli olan ve olmayan hayvanlardaki prestine aminoasit benzerlikleri olmasına rağmen fonksiyon olarak birbirlerinden ayrı işlevlere sahiptirler. Sadece memeli prestini dış tüy hücrelerinin elektromotilitesini yöneten moleküler bir motor olarak hareket eder (64). Bu fonksiyon mekanik ses amplifikasyonuna yol açmakta ve işitme hassasiyetini 40 dB'den fazla arttırmaktadır (11).



Şekil 11. Prestin zar topolojisinin şematik görünümü. Pozitif ve negatif yüklü aminoasitler sırasıyla mor halkalar ve mavi elmaslar kullanılarak gösterilir. Amino bağlantılı glikozilasyon bölgeleri (G) ve fosforilasyon bölgeleri (P) de vurgulanmaktadır (62).

DTH ler (Şekil 10 B-D) genellikle gürültüye bağlı hasar ve ototoksinlere daha duyarlıdır ve kokleanın tabanından apeksine kadar kademeli olarak etkilenecek yüksek frekanslarda başlayan ve düşük frekanslara doğru ilerleme gösteren bir işitme kaybı meydana gelir (65). DTH’lerde meydana gelen hasar, kalıcı işitme kaybına yol açan en erken olaylardan biridir (12). Prestin proteini azalması sadece frekans seçiciliği ve duyma duyarlılığının kaybına neden olmaz aynı zamanda dış tüy hücrelerinin kaybına da yol açar (66).

Bir yetişkin kokleada yaklaşık 12.500 DTH vardır. Yaklaşık % 10’luk kayıp, otoakustik emisyon amplitüdlerinde 2.5-4 dB azalma meydana gelir (67). Prestin, DTH’lar düzeyinde hareket ettiği düşünülen, gürültüye veya toksin kaynaklı işitme kaybına karşı bir otoprotektan olan metionin (150 kDa)’den daha küçük boyuta sahiptir. Yaklaşık 80 kDa dur. Bu nedenle, prestin kana geçebilecek ve dolaşıma girecek kadar küçüktür (13). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) tekniğinin aşırı duyarlılığı nedeniyle, prestin’in dolaşıma bırakılan pikogram miktarlarının çok daha erken bir aşamada, belki de % 1’den az DTH kaybında saptanabildiğini düşünülmektedir (14). Kalan DTH’lerde artmış prestin geni ifadesi ile ilişkilidir ve maruz kalma sonrası üçüncü günde zirve yapar ve 4 hafta sonra başlangıç noktasına döner (68). Ölü DTH’ler, destek hücreleri tarafından apoptoza uğrar bu nedenle prestin konsantrasyonunun hasardan kısa bir süre sonra artması

beklenmektedir, apoptotik mekanizmaların sona ermesiyle prestin konsantrasyonunun bazale doğru gerilemesi ve daha sonra hayatta kalan DTH sayısının gittikçe azalması nedeniyle tablonun altına düşmesi beklenmektedir (14).

Yapılan çalışmalarda prestin'in DTH elektromotilitesinde görev aldığı ve işitme seviyelerine yaklaşık 40 dB artı sağladığı (11), prestin (-,-) lokusa sahip farelerde prestin olmadığı ve bu yokluğun normal farelere göre 70 dB işitme eşik kayması oluşturduğu bildirilmiştir (69). Bizde bu ve benzeri literatür taramalarında prestin'in işitme kaybında kilit bir rol oynadığını gördük. Buradan yola çıkarak işitme kayıplı hastalarda prestin seviyesinin işitme kaybının derecesi ile korele olup olmadığını araştırdık. Bulacağımız sonuçlar ile işitme kaybında prestin'in tedavi amaçlı yerine koyma veya üretiminin artırılması ile tedavi sürecinde ileriki çalışmalara ışık tutacağımızı düşünmekteyiz.

2.MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı polikliniğine başvuran hastalarda yapıldı.

2.1 Çalışma Grupları

Çalışma her grupta 30 hasta olacak şekilde dört gruptan oluşmaktadır.

Grup 1 (Kontrol grubu); İşitme kaybı dışında herhangi bir sebeple polikliniğe başvuran 55 yaş ve üzeri normal işitmeye sahip hastalar.

Grup 2 (Kontrol grubu); İşitme kaybı dışında herhangi bir sebeple polikliniğe başvuran 20-50 yaş arası normal işitmeye sahip hastalar.

Grup 3 (SNİK grubu) ; 20-50 yaşarası SNİK olan hastalar.

Grup 4 (Presbiakuzi grubu) ; 55 yaş ve üzeri presbiakuzili hastalar.

Çalışmaya başlamadan Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.09.2018/06 protokol no ile onay alındı. Çalışmaya katılan olgulardan imzalı onam alındı. Önceden hazırlanan hasta takip formları ile çalışmaya alınan tüm kişilerin detaylı anamnez bilgileri (işitme kaybı, tinnitus, vertigo, kulak dolgunluğu, kulak akıntısı, otaji, v.b), yaş, tansiyon, otoskopik muayene bulguları, odyometri, timpanometre tetkikleri kaydedildi.

2.2 Çalışmaya Alınma Kriterleri

Çalışma gruplarından presbiakuzi grubuna 2000 Hz üzerinden başlayarak yüksek frekanslara doğru artış gösteren bilateral, simetrik işitme kaybı olan hastalar (30); SNİK grubuna ise 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz de ortalama >25 dB SNİK işitme kaybı olan hastalar çalışmaya alındı.

2.3 Çalışmaya Alınmama Kriterleri

Çalışmamızda hastaların rutin kulak muayeneleri sırasında dış kulak ve orta kulak patolojisi saptanan hastalar veya daha önce otolojik cerrahi geçiren, son 1 ay içerisinde herhangi bir ototoksik ilaç alım öyküsü olan, işitmeyi bozacak sistemik (Diabetes Mellitus, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon, kronik karaciğer hastalığı, bilinen otoimmün hastalığı olanlar) ve kalıtsal hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

2.4 Materyal Toplama ve Biyokimyasal İnceleme

Çalışmaya alınan hastaların kan materyallerinde prestin düzeyi bakıldı. Hastalardan kanlar odyolojik değerlendirmenin hemen öncesinde alındı. Tüm gruplardaki hastalardan biyokimya tüplerine venöz kan örneği (5cc) alındı. Alınan kan örnekleri 4000 RPM(rounds per minute)'de 4 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar ependorf tüplere konularak çalışma gününe kadar - 80°C'de saklandı. Çalışma günü oda sıcaklığında tekrardan çözündü.

Serum örneklerinde, Prestin düzeyleri, Human Prestin ELISA Kit (Bioassay Technology Laboratory. Katalog no: E4170Hu Shanghai, CHINA) kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Kitin Intra-Assay: CV değeri <8% iken, Inter-Assay: CV değeri <10% idi. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, ABD) cihazı, absorbans okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazı (AwarenessTechnology Instruments, ABD) kullanıldı. Test sonuçları pg/mL olarak belirtildi. Kitin ölçüm aralığı (standart curverange) 10pg/mL- 3000pg/mL, minimum ölçülebilir düzeyi (sensitivity) 4,87 pg/mL idi.

2.5 İşitmenin Değerlendirilmesi

Tüm odyolojik değerlendirmeler, ses yalıtımlı odalarda, "Grason-Stadler" GSI Audio Star Pro-61 klinik odyometre ile birlikte TDH 39 P "Telephonics" kulaklıklar kullanılarak havayolu işitme eşikleri ve konuşma alma eşikleri, konuşmayı ayırt etme skoru tespit edildi. "Rodioear" B-71 marka kemik vibratör kullanılarak kemik yolu eşikleri saptandı. Her iki kulakta hava yolu saf ses işitme eşikleri 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4 ve 6 kHz' te, kemik yolu işitme eşikleri ise 0.5, 1, 2 ve 4 kHz' te, standart ascending-descending (limit metodu) yöntemi ile tespit edildi.

2.6 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 21, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanıldı. Veri analizinde Shapiro-Wilk normallik testi ile sürekli değişkenlerin dağılımı tespit edildi. Parametrik veriler ortalama±standart sapma şeklinde, nonparametrik verilerin sunumunda Medyan (minimum-maksimum) şeklinde ve kategorik veriler yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayan ikili grupların arasındaki farkın tespitinde ise Man-Wityney-U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan sıralı verilerden oluşan ölçeklerin

korelasyonunun tespiti için ise Sperman korelasyon testi kullanıldı. Sensörinöral işitme kaybı olan ve presbiakuzisi olan hastalar ile sağlıklı bireylerin prestin düzeylerini kullanarak ROC analizi yapıldı. ROC analiz sonuçları % spesifite, % sensitivite [Area under the ROC (AUC), p, %95 Confidence Interval (CI)] şeklinde verildi. Tüm analiz sonuçlarında $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.



3.BULGULAR

Çalışmaya SNİK'li 20-50 (ortalama $38,77 \pm 10,01$) yaş aralığında 30 (E/K, 22/8) hasta; presbiakuzi olan 55 yaş ve üzeri (ortalama $71,20 \pm 7,72$), 30 (E/K, 18/12) hasta; kontrol grubunda ise 20-50 ($36,00 \pm 8,50$) yaş aralığında 30 (E/K, 15/15) sağlıklı birey ile 55 yaş ve üzeri (ortalama $61,67 \pm 7,72$) 30 (E/K, 12/18) sağlıklı birey olmak üzere toplamda 120 birey dahil edildi.

Grup 1 ile grup 2'nin cinsiyet oranları açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,412$). Benzer şekilde çalışma gruplarından grup 3 ile grup 4'ün cinsiyetler açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,604$).

Çalışma ve kontrol grubundaki işitme eşikleri değerlendirildiğinde; grup 1'de sağ kulak işitme eşiği ortalaması $14,13 \pm 4,77$ dB, sol kulak işitme eşiği ortalaması $14,13 \pm 4,77$ dB, grup 2'de sağ kulak işitme eşiği ortalaması $12 \pm 3,6$ dB, sol kulak işitme eşiği ortalaması $12 \pm 3,6$ dB, grup 3'de sağ kulak işitme eşiği ortalaması $38,63 \pm 16,04$ dB, sol kulak işitme eşiği ortalaması $48,83 \pm 23,44$ dB, grup 4'de sağ kulak işitme eşiği ortalaması $43,27 \pm 10,19$ dB, sol kulak işitme eşiği ortalaması $43,5 \pm 14,46$ dB olarak saptandı (Tablo 2).

Grup 1'in serum prestin seviyesi medyan değeri 445,32 (159-931) pg/ml, grup 2'nin serum prestin seviyesi medyan değeri 452,79 (222-1983) pg/ml, grup 3'ün serum prestin seviyesi medyan değeri 123,64 (56-1250) pg/ml, grup 4'ün serum prestin seviyesi medyan değeri 79,54 (40-1038) pg/ml olarak bulundu. Grup 1 ile grup 2 kendi aralarında serum prestin seviyesi açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,399$). Grup 3 ile grup 4 kendi aralarında serum prestin seviyesi açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,084$) (Tablo 2).

İşitme eşikleri ortalamaları karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 1'in kontrolü olan grup 4 arasında istatistiksel olarak farklılık saptandı ($p<0,001$). Grup 2 ile grup 2'nin kontrolü olan grup 3 arasında da işitme eşikleri açısından istatistiksel fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo 2).

Yaş ortalamaları karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 1'in kontrolü olan grup 4 arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p=0,420$). Grup 2 ile grup 2'nin kontrolü olan grup 3 arasında da işitme eşikleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,502$) (Tablo 2).

Prestin seviyeleri karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 1'in kontrolü olan grup 4 arasında istatistiksel olarak farklılık saptandı ($p<0,001$). Grup 2 ile grup 2'nin kontrolü olan grup 3 arasında da prestin seviyeleri istatistiksel fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo 2).

Tablo 2: Grupların saf ses ortalamaları, yaş, cinsiyet ve prestin düzeyleri

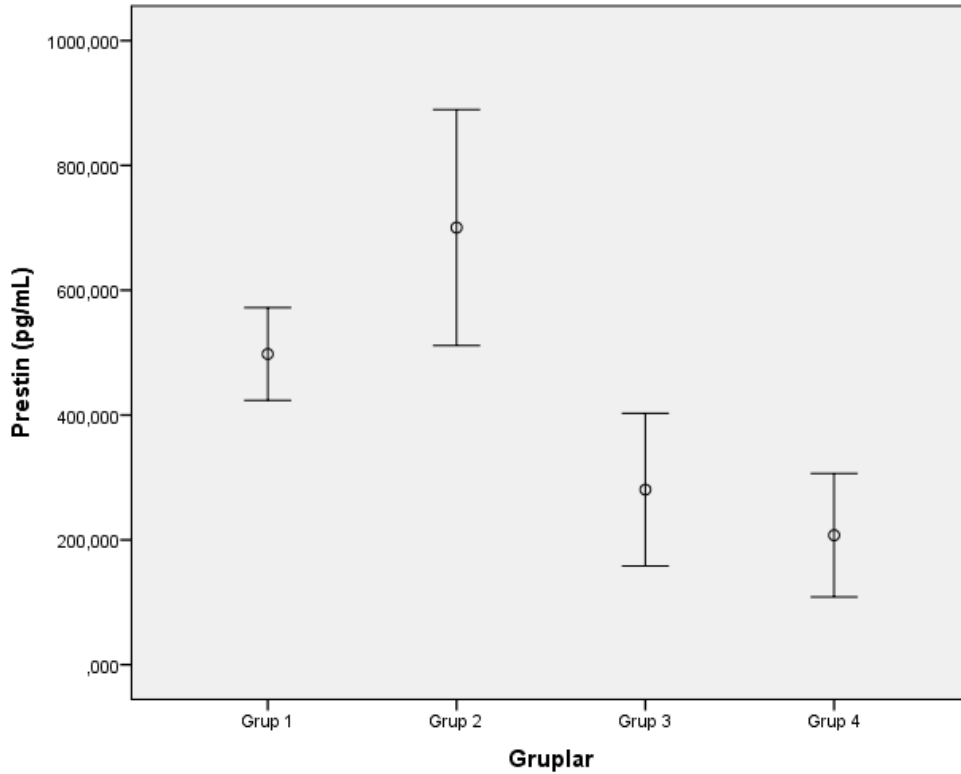
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P
N(E/K)		30 (12/18)	30 (15/15)	30 (22/8)	30 (18/12)	0,060
Yaş		61,67±7,716	36,00±8,502	38,77±10,006 ^b	71,20±7,725 ^a	<0,001
Saf ses ortalaması	Sağ dB	14,13±4,776	12,00±3,601	38,63±16,042**	43,27±10,194*	<0,001
	Sol dB	14,13±4,776	12,00±3,601	48,83±23,443**	43,50±14,460*	<0,001
Prestin(pg/ml)		445,32(159-931)	452,79(222-1983)	123,64(56-1250)**	79,54(40-1038)*	<0,001

^a Grup 1 ile Grup 4 yaş ortalamaları karşılaştırıldığında $p=0,420$

^bGrup 2 ile Grup 3 yaş ortalamaları karşılaştırıldığında $p=0,502$

* Grup 1 ile Grup 4 işitme eşik ortalamaları, prestin düzeyi karşılaştırıldığında $p<0,001$

**Grup 2 ile Grup 3 işitme eşik ortalamaları, prestin düzeyi karşılaştırıldığında $p<0,001$)



Şekil 12. Grupların prestin düzeylerinin dağılımı



FIRAT ÜNİVERSİTESİ
HASTANESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI AD.
ODYOLOJİ ÜNİTESİ SAF SES EŞİK ODYOGRAMI

DOKÜMAN NO	HB.FR.63
İLK YAYIN TARİHİ	01.11.2014
REVİZYON TARİHİ	--
REVİZYON NO	00
SAYFA NO	1/1

Tarih : [Redacted]

Gönderen Dr : [Redacted]

Adı Soyadı : [Redacted]

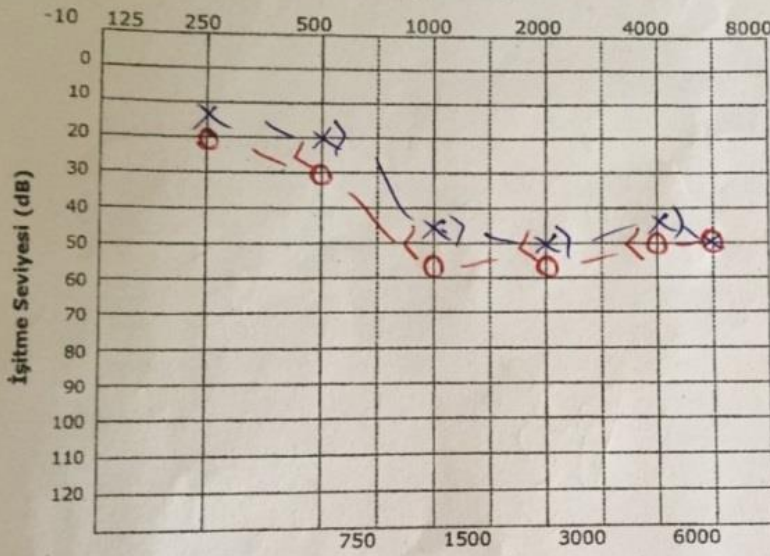
Odyometre : GSİ-6/ER

Doğum Tarihi : 20

Cinsiyeti : K

Testi Yapan : [Redacted]

SAF SES EŞİK ODYOGRAMI (ISO-1964)
Frekans (Hertz-Hz)



	Sol (Mavi)	Sağ (Kırmızı)
Hava Maskesiz	X	0
Maskeli	[x]	[0]
Kemik Maskesiz	>	<
Maskeli	[]	[]

SAF SES ORTALAMASI "SSO" (500-4000 Hz)		
	Sol	Sağ
Hava Yolu (AC)	40dB	48dB
Kemik Yolu (BC)	40dB	44dB

KONUŞMAYI ALMA EŞİĞİ Speech Reception Threshold "SRT"			
Aletle	Çift/Hprlr	Sol	Sağ
		35dB	40dB

KONUŞMAYI AYIRT ETME Speech Discrimination "SD"			
Aletle	Çift/Hprlr	Sol	Sağ
		%92	%88

Test	500	1000	2000	4000
Weber	Orta	Orta	Orta	Orta

EN RAHAT SES YÜKSEKLİĞİ "MCL"			
Aletle	Çift/Hprlr	Sol	Sağ
		75dB	80dB

Test	Sol Kulak	Sağ Kulak
TEOAE		
DPOAE		
O-ABR		

TEDİRGİN EDİCİ SES YÜKSEKLİĞİ "UCL"			
Aletle	Çift/Hprlr	Sol	Sağ
		100dB	100dB

Tanı ve Öneriler :

TİMPANOGRAM		
	Sol	Sağ
Tip		
Compliance (ml)		
Pressure (daPa)		

AKUSTİK KAS REFLEKSİ (dB SPL)				
Hz	Sol İpsi	Sağ Kontra	Sağ İpsi	Sol Kontra
500				
1000				
2000				
4000				

 FIRAT ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ	KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI AD. ODYOLOJİ ÜNİTESİ SAF SES EŞİK ODYOGRAMI		DOKÜMAN NO	HB.FR.63
			İLK YAYIN TARİHİ	01.11.2014
			REVİZYON TARİHİ	--
			REVİZYON NO	00
			SAYFA NO	1/1

Tarih : [REDACTED]

Adı Soyadı : [REDACTED]

Doğum Tarihi : [REDACTED] Cinsiyeti : K

Gönderen Dr : [REDACTED]

Odyometre : 6.51-6/6

Testi Yapan : Gaye SEVER

SAF SES EŞİK ODYOGRAMI (ISO-1964)
Frekans (Hertz-Hz)

		Sol (Mavi)	Sağ (Kırmızı)
Hava	Maskesiz	X	0
	Maskeli	X	0
Kemik	Maskesiz	>	<
	Maskeli	[	]

SAF SES ORTALAMASI "SSO" (500-4000 Hz)		
	Sol	Sağ
Hava Yolu (AC)		
Kemik Yolu (BC)		

KONUŞMAYI ALMA EŞİĞİ Speech Reception Threshold "SRT"			
Aletle	Çift/Hprlr	Sol	Sağ

KONUŞMAYI AYIRT ETME Speech Discrimination "SD"			
Aletle	Çift/Hprlr	Sol	Sağ
		%	%

EN RAHAT SES YÜKSEKLİĞİ "MCL"			
Aletle	Çift/Hprlr	Sol	Sağ

TEDİRGİN EDİCİ SES YÜKSEKLİĞİ "UCL"			
Aletle	Çift/Hprlr	Sol	Sağ

TİMPANOGRAM		
	Sol	Sağ
Tip		
Compliance (ml)		
Pressure (daPa)		

AKUSTİK KAS REFLEKSİ (dB SPL)				
Hz	Sol İpsi	Sağ Kontra	Sağ İpsi	Sol Kontra
500				
1000				
2000				
4000				

Test	500	1000	2000	4000
Weber	[Handwritten line across all frequencies]			

Test	Sol Kulak	Sağ Kulak
TEOAE		
DPOAE		
O-ABR		

Tanı ve Öneriler :

Şekil 13.Presbiakuzisi olan hastanın odyometri testi

500 Hz için işitme eşikleri ortalama değeri grup 1 için 14,13±4,77 dB, grup 2 için 12±3,6 dB, grup 3 için 42,17±22,27 dB, grup 4 için 30,67±14,48 dB olarak bulundu. 1000 Hz için işitme eşikleri medyan değeri grup 1 için 14,13±4,77 dB, grup 2 için 12±3,6 dB, grup 3 için 50±24,91 dB, grup 4 için 37,17±14 dB olarak bulundu. 2000 Hz için işitme eşikleri medyan değeri grup 1 için 14,13±4,77 dB, grup 2 için 12±3,6 dB, grup 3 için 54-67±26,16 dB, grup 4 için 50±12,3 dB olarak bulundu. 4000 Hz için işitme eşikleri medyan değeri grup 1 için 14,13±4,77 dB, grup 2 için 12±3,6 dB, grup 3 için 61,33±27,03 dB, grup 4 için 63,50±12,18 dB olarak bulundu.

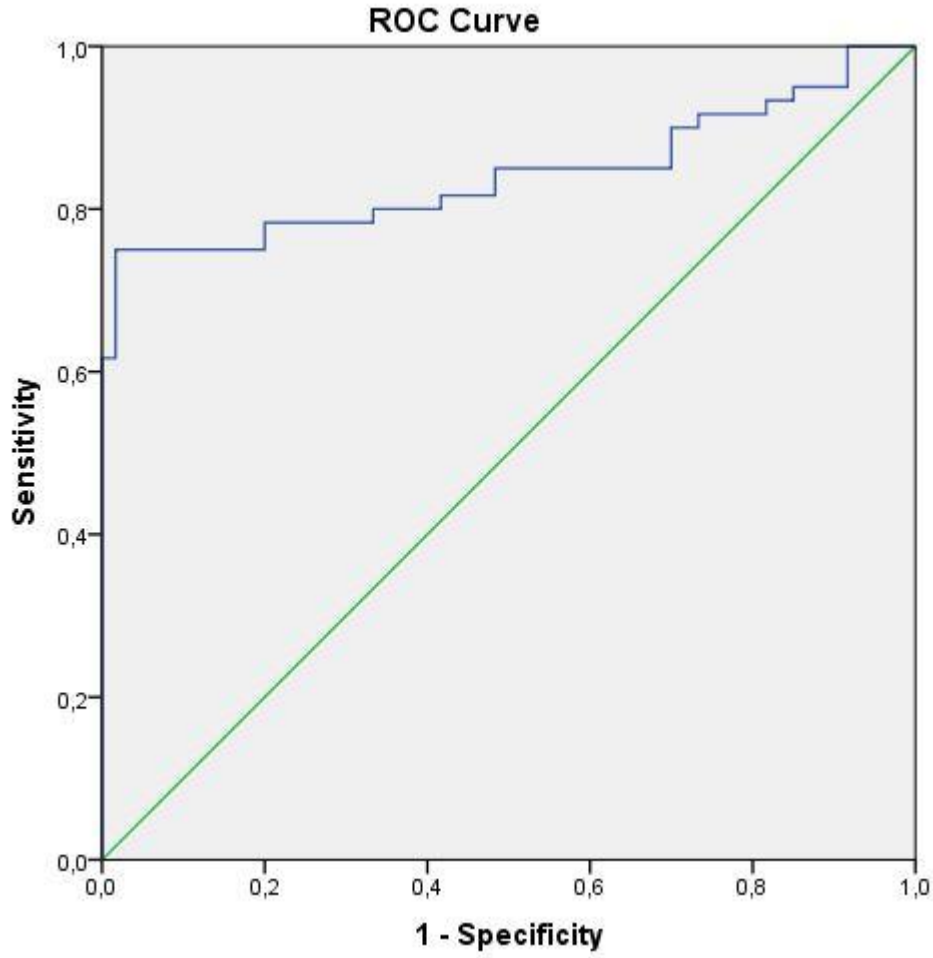
Tablo 3: Tüm gruplardaki farklı frekanslardaki işitme eşiği

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P
500Hz	14,13±4,77	12,00±3,6	42,17±22,27**	30,67±14,48*	<0,001
1000Hz	14,13±4,77	12,00±3,6	50,00±24,91**	37,17±14,00*	<0,001
2000Hz	14,13±4,77	12,00±3,6	54,67±26,16**	50,00±12,03*	<0,001
4000Hz	14,13±4,77	12,00±3,6	61,33±27,03**	63,50±12,18*	<0,001

* Grup 1 ile Grup 4 tüm frekanslarda işitme eşik ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak fark saptandı p<0,001

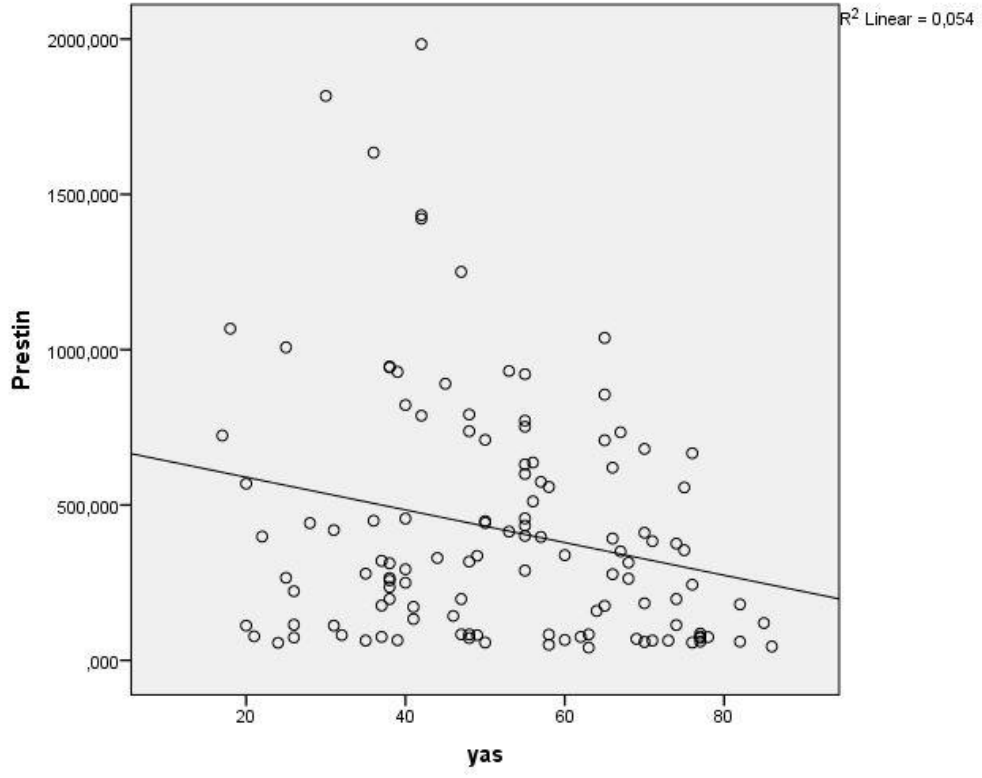
**Grup 2 ile Grup 3 tüm frekanslarda işitme eşik ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak fark saptandı p<0,001

Tüm işitme kaybı olan hastalar ile sağlıklı bireyleri karşılaştırdığımız ROC Curve analizinde Prestin cut-off değerini $\leq 197,27$ pg/mL olarak aldığımızda işitme kaybı için sensitivite % 75,00, spesifite % 98,33 (AUC=0,842, p<0,0001, %95 CI: 0,764 - 0,920) olduğu tespit edildi (Şekil 14).



Şekil 14.İşitme kaybı olan hastalar ile kontrol grubunun ROC analizinde grafiği

Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının tamamında yaş ile prestin düzeyleri arasında anlamlı oranda negatif korelasyon saptandı. ($r=-0,217$, $p=0,017$) (Şekil 15). Ayrıca tüm gruplarda prestin düzeyleri ile yaş arasındaki korelasyon incelendiğinde grup 1’de ve grup 4’de prestin düzeyleri ile yaş arasında negatif korelasyon olduğu fakat sadece grup 1’de istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Sırası ile ($r=-0,104$, $p=0,584$), ($r=-0,434$, $p=0,017$). Grup 2 ve grup 3 de ise yaş ile prestin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Sırası ile ($r=0,235$, $p=0,212$), ($r=0,117$, $p=0,539$).



Şekil 15.Tüm gruplarda yaş ile prestin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=0,217$, $p=0,017$).

4. TARTIŞMA

Presbiakuzi insanlarda yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve çevre ile iletişimini ciddi bir şekilde bozduğu bilinmektedir. Sıklıkla 55 yaş ve üzerinde görülmektedir. Genel olarak erkeklerde kadınlardan daha fazla görülür. Prevelansı yaşlı popülasyonda oldukça yüksektir (70, 71).

Jerger ve ark.'nın çalışmasında (72) yaşlılığa bağlı işitme kaybının erkeklerde kadınlara oranla daha çok ve yüksek frekanslarda işitme kaybına neden olduğunu ve kadınlarda işitme kaybının daha çok alçak frekansları tuttuğunu gösterilmiştir. Helfer ve ark.'nın (73) çalışmasında elde edilen sonuçlar Jerger ve ark.'nın (72) elde ettikleri sonuçlara benzerlik göstermekte olup erkeklerde işitme kaybının daha fazla görülmesinin çevre gürültüsüne daha fazla maruz kalmasından kaynaklanabileceği kanısında olduklarını yayınlarında belirtmişlerdir. Ancak kadınlarda neden daha çok alçak frekanslarda işitme kaybının olduğunu kesin olarak açıklayamamışlardır. Bu çalışmada da hastaların 33'ü (%55) erkek, 27'si (%45) kadın olup; erkek olguların sayısı kadın olgulardan daha fazladır. Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer oranda erkek üstünlüğü görüldü ve presbiakuzi grubundaki 30 hastanın 18 (%60)'ı erkek, 12 (%40)'si kadındı. Yine literatür ile uyumlu olarak işitme kaybı daha çok yüksek frekanslarda görülmekte idi.

Liu ve ark (74) genç (1,5-3 aylık) ve yaşlı (1,5-2,5 yaş) fareler üzerinde yaptıkları çalışmada yaşlı farelerde işitme eşiklerinde 40-60 dB arasında kayıp olduğunu bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada farelerin koklea histolojisinde K⁺ iyon transportunda görev aldığı bilinen Kir4.1 kanal proteini ekspresyonunda yaşlı farelerde genç farelere göre daha az rastladıklarını belirtmişlerdir. Bu proteinin azalmasının motor nöron aktivitesinde kayıp yaşanmasına ve yaşlılarda görülen presbiskuzinin etyolojisinde rol aldığı sonucuna ulaşmışlardır. Motor nöron aktivitesinde kayıp olması bir DTH prtoteni olan ve motor aktiviteye sahip prestinin fonksiyon kaybı yaşamasına neden olabileceği söylenebilir.

Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) yapmış olduğu "İstatistiklerle Yaşlılık" isimli çalışmada ülkemizde 65 yaş ve üstü yaşlı nüfus oranının 2014 yılında %8 olduğu belirlenmiştir (75). Aynı çalışmada bu oranın 2023 yılında %10,2, 2050 yılında %20,8, 2075 yılında ise %27,7 olacağı tahmin edilmektedir. Yine aynı raporda "The United Nations Economic Commission for Europe" (UNECE) ülkeleri arasında yaşlı nüfus oranı bakımından 2012 yılındaki sıralamaya göre 42. sırada olan

Türkiye'de yaşlı sayısının ilerleyen yıllarda daha fazla artacağı ve Türkiye'nin "çok yaşlı" ülkeler arasında yer alacağı rapor edilmişti. Bizim çalışmamızda presbiakuzi grubunda (>55 yaş) yer alan 30 hastanın 24 (%80) ü 65 yaş üzeri idi.

Kokleayı ve koklear siniri ilgilendiren patolojilerin büyük bir kısmı kokleanın bazal bölgesini daha fazla etkilemektedir (76). Kokleanın bazal bölgesi apikal bölgesine göre ileri yaş, metabolik değişiklikler, akustik travma, ototoksik ajanlar gibi olumsuz etkenlere daha hassastır. Bunun sonucu olarak, işitme kayıpları önce yüksek frekanslarda izlenmektedir.

Prestin, iç kulak DTH'lerinde prestin fonksiyonunu, düzenlenmesini ve ekspresyonunu değerlendiren çalışmalarla gösterildiği gibi, DTH'lerin elektromotil özelliklerinde önemli bir rol oynar (77,78). Prestin, yaklaşık 80 kDa ağırlığındadır ve dolaşıma girebilecek kadar küçüktür (64). Dolaşımda % 1'den az DTH kaybında bile saptanabilmektedir (14). Ölü DTH'leri, destek hücreleri tarafından apoptoza uğramakta ve bu nedenle prestin konsantrasyonunun DTH hasarından kısa bir süre sonra artması beklenmektedir, apoptotik mekanizmaların sona ermesiyle prestin konsantrasyonunun bazale doğru gerilemesi ve daha sonra hayatta kalan DTH sayısının daha düşük olması nedeniyle tablonun altına düşmesi beklenmektedir (12).

Yapılan çalışmalarda, koklea üzerine ototoksik etkide prestinin seviyesini araştırdıkları çalışmalarda ortak olarak prestinin ototoksik etkide sonra 1-3. günlerde artış gösterdiği ancak yaklaşık 14. günde ölçülen prestin seviyesinin bazalin altında olduğunu görmüşlerdir (14, 79, 80, 81). Bu da bize DTH hasarının ilk zamanlarında prestin düzeyinin arttığını ancak daha sonra düşüş yaşandığını doğrulamaktadır. DTH hasarının ilk dönemlerinde sağlam DTH lar hasarlı olan DTH lerin yerinde prestin salgılamakta ancak ilerleyen dönemlerde hasarlanan DTH miktarı arttığından salgılanan prestin seviyesi de azalmakta ve serum prestin seviyelerinde düşüş meydana gelmektedir (82). Bizim çalışmamızda presbiakuzinin erken dönemlerinde hekime başvuru olmaması nedeni ile prestin seviyesinin başlangıç ve sonraki dönemler arasındaki farkını karşılaştırma olanağımız olmamıştır.

Wu ve ark. (79) DTH'lerde prestin yokluğunda, işitme eşiğinde 50 dB'e kadar bozulma olduğunu, bu bozulmanın da prestinin işlev gördüğü DTH üzerinde elektromotilitede bozulma ve buna bağlı olarak işitme kaybı geliştiğini söylemişlerdir. Bizim çalışmamızda işitme kaybı olan grup 3'te sağ kulak işitme eşik ortalaması $38,63 \pm 16,04$ dB, sol kulakta işitme eşik ortalaması $48,83 \pm 23,44$ dB, grup

4'te sağ kulak işitme eşik ortalaması $43,27 \pm 10,19$ dB, sol kulak işitme eşik ortalaması $43,50 \pm 14,46$ dB olarak bulundu. Bu bilgilere dayanarak, prestinin, ototoksisite veya yüksek gürültü seviyeleri gibi nedenlerden dolayı ortaya çıkabilecek bir DTH hasarının biyolojik belirleyicisi olarak işlev görebileceği söylenebilir.

Chen ve ark. (82) Fischer 344 sıçanlarında yapmış oldukları çalışmada yaşlanma sırasında biriken reaktif oksijen türlerinin prestin proteinini hedef aldığı hipotezini ileri sürmüştür. Bu hipotezde amino asit kalıntısı yan zincirlerinin oksidasyonu sonucu oluşan serbest radikallerin, protein-protein arası çapraz bağların ve protein omurgasının oksidasyonuna yol açarak protein parçalanmasına yol açabileceğini bildirmiştir. İlerleyen yaşla birlikte vücutta serbest oksijen radikallerinin birikiminin arttığı bilindiği için bu hipotezin presbiakuzi gelişiminde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.

Breglio ve ark. (83) fareler üzerinde sisplatin ile oluşturdukları ototoksisitede düşük doz sisplatin verilen farelerde ilk 3 günde prestin artışının daha az olduğunu ancak yüksek doz sisplatin verilen farelerde ilk 3 günde prestin artışının daha fazla olduğunu ancak 14. günden sonra yüksek doz ilaç verilen grupta serum prestin seviyesinin daha düşük olduğunu saptamışlardır. Bu çalışma ile benzer olarak Dogan ve ark. (84) ratlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada yüksek ve düşük doz amikasin ve sisplatin uygulanması sonrası koklea histolojik bulgularını, serum prestin düzeyini ve odyolojik olarak oluşan hasarı araştırmışlardır. 4. günde yapılan ABR de alçak frekanslarda düşük ve yüksek doz ilaç uygulanan gruplar arasında anlamlı bir fark gözlememişlerdir ancak yüksek frekanslarda yüksek doz ilaç uygulananlarda işitmenin düşük doz ilaç verilenlere göre anlamlı oranda bozulduğunu bulmuşlardır. Buradan DTH hasarının daha çok yüksek frekanslarda işitmeyi bozduğu sonucunun tekrarı elde edilebilir. Yine 4. günde alınan kanlarda yüksek doz ilaç uygulanan gruplarda prestin düzeyini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır ve prestin düzeyi yüksek bulunan ratların koklealarında DTH hasarının daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Buradan akustik yada ototoksik bir travma sonrası serum prestin seviyesinin artışının işitme kaybının progresyonunda kötü prognoz için bir belirteç olabileceği sonucunu çıkarılabilir. Bunun klinik kullanımda önemi ise travma sonrası serum prestin seviyesinde artışın fazla olduğu durumlarda

işitmenin korunması için daha agresif tedavi modalitelerinin kullanımına ihtiyaç duyulabileceğini belirleyebilmesidir.

Yine benzer olarak Parham ve ark. (85) Wistar sıçanları üzerinde yapmış oldukları ve akustik travma sonrası histolojik ve biyokimyasal olarak prestin seviyesini inceledikleri çalışmada, koklea preperatlarında en çok bazal seviyede olmak üzere DTH kaybı görmüşlerdir. Bu kayıpla ilişkili olarak serum prestin seviyesinde anlamlı bir düşüş gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada 120 dB akustik uyaran verilen sıçanlarda 100 dB uyaran verilenlere göre daha düşük prestin seviyesi bulmuşlardır. Bu da bize hasarın seviyesinin DTH kaybı ve serum prestin seviyesinin orantılı olduğunu göstermektedir.

Bai ve ark. (86) doğum sonrası altıncı ve onsekizinci günlerdeki fareler üzerinde yaptıkları ve korti organı diseksiyonu sonrası in vitro ortamda uyarılabilirlik ve DTH miktarını araştırdıkları çalışmada onsekizinci günde olan farede uyarılma sonrası alınan cevabın ve DTH miktarı ölçümünün altıncı gündeki fareye göre anlamlı oranda düşük olduğunu bulmuşlardır. Bunu ilerleyen yaş sonrası DTH miktarı ve yüzey alanının azalmasına, ileri yaşla birlikte oluşan oksidatif stres ajanlarına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir.

Takahashi ve ark. (87) fareler üzerinde yapmış oldukları çalışmada DTH lerin prestin ekspresyonunda görev aldıkları bilinen ekson 17 -18 noktalarını mutasyona uğratmış ve sonrasında prestin seviyesi ve işitme eşiklerini karşılaştırmışlardır. Elde ettikleri sonuçlarda mutasyona uğramış hibrit ekson 17 ve 18 e sahip DTH lerde fonksiyon kaybı, prestin ekspresyonunun olmadığını ve bu DTH lere sahip farelerde işitme eşiklerinin 72,8 dB'e kadar çıktığını bulmuşlardır. Buradan DTH hasarı ve buna bağlı olarak prestin yokluğunun işitme eşiklerini normal farelere göre arttığını belirtmişlerdir. Bizim alışmamızda da genç hasta ve presbiakuzi grubunda genç kontrol ve yaşlı kontrol grubuna göre işitme kaybı anlamlı oranda fazla bulunmuştur. Bu da Takahashi ve ark. (87) prestin eksikliğinde işitme eşiklerinin yükselebileceğini desteklemektedir.

Diao ve ark. (88) menapoza bağlı olarak gelişen işitme kaybına yönelik yapmış oldukları çalışmada overektomize ettikleri iki grup sıçandan bir gruba östrojen vermiş, diğer gruba vermemiş ve sonrasında işitme eşiklerini ve serum prestin seviyelerini incelemişlerdir. Buldukları sonuçlarda östrojen verilen grupta işitme eşiklerinin bozulmadığını ve prestin seviyesinin normale yakın olduğunu ancak

östrojen verilmeyen grupta alçak frekanslarda anlamlı olmayan ancak yüksek frekanslarda normal grup ile anlamlı bir fark oluşturan işitme eşik yükselmesi saptamışlardır.

Tovi ve ark. (89) yaptıkları ve tek taraflı ani işitme kaybı ile başvuran 63 hasta üzerinde etyolojik olarak suçlanabilecek prestin otoantikörlerini incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda hastaların sadece %3,7'sinde otoantikörleri pozitif bulmuşlardır. Buna dayanarak prestin hasarının humoral aktiviteden daha ziyade hücrel, ototoksik ve çevresel etkenlerden etkilendiği sonucuna varmışlardır. Ancak prestin otoantikörlerinin bilateral ani işitme kaybı'nda yapılacak ileri çalışmalarla daha yüksek oranda bulunacağını, çünkü bilateral kayıplarda immünolojik hadiselerin daha fazla rol oynayabileceğini savunmuşlardır. Benzer şekilde presbiakuzi'nin de sıklıkla bilateral görüldüğü hatırlanacak olursa humoral aktivitenin rolünün ileri çalışmalarla ortaya koyulabileceğini düşünmekteyiz.

Sun ve ark. (90) ani işitme kayıplı hastalarda yapmış oldukları ve prestin'in biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırdıkları çalışmada başvuru sırasında bakılan prestin düzeyinin hasta grubun ortalamasının sağlıklı gruptan yüksek olduğunu bulmuşlardır. Tedavi sonrası prestin düzeyinin tedaviden fayda gören hastalarda tedavi öncesinden daha düşük seviyeye indiğini geri kalan ve tedaviden fayda görmeyen hastalarda ise seviyesinin arttığını saptamışlardır. Ancak tedavi öncesi ve sonrası farkın anlamlı olmadığını belirtmişlerdir.

Walton ve ark. (69) yapmış oldukları ve prestin (-/-) lokusa sahip farelerin çoğaltıldığı ve prestin(+/+) lokusuna sahip kontrol fareler üzerindeki çalışmada koklear amplifikasyon ve işitme eşikleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada prestin (-/-) gen lokusuna sahip deneklerde işitme eşikleri yaklaşık olarak 70 dB saptanmış ve normal gen lokusuna sahip deneklere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu da prestin'in yaklaşık 50 dB'e kadar amplifikasyon yaptığı bilgisini doğrulamaktadır. Bizim çalışmamızda da prestin in düşük olarak bulunduğu işitme kaybı olan genç ve yaşlı hasta grubunda işitme kaybı prestin seviyesinin normal bulunduğu kontrol grubuna göre işitme eşiklerinde yükselme saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda da SNİK olan 20-50 yaş arası genç hastalar (grup 3) ile 20-50 yaş arası normal işitme seviyesine sahip hastaların (grup 2) serum prestin seviyesi karşılaştırıldığında grup 3'te prestin medyan değeri 123,64 (56-1250) pg/ml, grup 2'nin prestin medyan değeri 452,79 (222-1983) pg/ml olarak bulunmuştur. Bu

fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Presbiakuzi grubu (grup 4) ile 55 yaş ve üzeri normal işitme seviyesine sahip bireyler (grup 1) karşılaştırıldığında ise serum prestin seviyesi medyan değeri grup 4'te 79,54 (40-1038), grup 1'de ise prestin medyan değeri 445,32 (159-931) pg/ml olarak bulunmuştur. Grup 4'te prestin seviyesi anlamlı oranda düşük bulundu ($p<0,001$). Grup 3 ve grup 4 kendi aralarında karşılaştırıldıklarında ise grup 4'te prestin seviyesi daha düşük bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,084$). Sağlıklı bireyler ise kendi aralarında değerlendirildiklerinde her iki grubun da serum prestin seviyeleri normal aralıkta bulundu ($p=0,399$). Bu da bize özellikle işitme kaybı olan hastalar ile sağlıklı bireyler arasındaki serum prestin seviyesinin farklı olduğunu ancak her iki grupta da kendi aralarında serum prestin seviyesi üzerine yaşın anlamlı bir fark oluşturmadığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda hasta ve sağlıklı grupların prestin seviyesi değerlendirildiğinde ROC analizinde $<197,27$ pg/ml prestin seviyesi tespit edilen bireylerde % 75 sensitivite, % 98,3 spesifite ile işitme kaybı olacağını bulduk. Bu da odyograma alternatif olmasa bile işitme kaybının tespitinde yardımcı bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda prestinin ileri yaşta görülen presbiakuzi de ve genç yaşlarda görülen SNİK olan hastalarda serum seviyesinin, normal işitme eşiğine sahip bireylere göre düşmüş olduğu görüldü. Bu serum seviyesi düşüklüğünün ilerleyen dönemlerde yapılacak olan çalışmalarda yerine koyma yada serum seviyesinin yükseltilmesi sonucunda işitme kaybının giderilebileceğine ışık tutacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Çelik O, Şerbetçioğlu MB, Gökten C. Otoloji ve nöro-otolojide öykü, muayene ve değerlendirme. Çelik O. (Editör). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2. Baskı, İzmir; Asya Tıp Kitapevi 2007: 1-35.
2. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt 2. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2002: 1-87.
3. Gasparini P, Estivill Y, Fortina P. Vestibular and hearing loss in genetic and metabolic disorders. *Curr Opin Neurol* 1999; 12(1): 35-39.
4. Guerra TM, Estevanovic LP, CavalcanteMde Á, Silva RC, Miranda IC, Quintas VG. Profile of audiometric thresholds and tympanometric curve of elderly patients. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010; 76(5): 663-666.
5. Paparella MM, Naunton RF. Presbycusis. *Otolaryngology* 1973: 368-376.
6. Gates GA, Mills JH. Presbycusis. *Lancet*. 2005; 366: 1111–1120.
7. Brownell WE, Bader CR, Bertrand D, de Ribaupierre Y. Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. *Science* 1985; 227(4683): 194–196.
8. Zenner HP, Zimmermann U, Schmitt U. Reversible contraction of isolated mammalian cochlear hair cells. *Hear Res* 1985; 18(2): 127–133.
9. David ZZ. He, Sándor Lovas, Yu Ai, Yi Li and Kirk W. Beisel, Prestin at Year 14: Progress and Prospect, HHS Public Access Author Manuscript 2014; 3(11): 25-35.
10. Zheng J, Shen W, He DZ, Long KB, Madison LD, Dallos P. Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells. *Nature*. 2000; 405(6783): 149-155.
11. Schanzler M. and Fahlke C. Anion transport by the cochlear motor protein prestin, *J Physiol*, 2012; 590(2): 259–272.
12. Parham K. and Dyhrfjeld-Johnsen J. Outer Hair Cell Molecular protein, prestin, as a serum biomarkerfor hearing loss: Proof of concept, *Otol Neurotol*. 2016; 37(9): 1217–1222.
13. Campbell KC, Meech RP, Klemens JJ, Gerberi MT, Dyrstad SS, Larsen DL et al. Prevention of noise- and druginduced hearing loss with D-methionine. *Hear Res* 2007; 226(1–2): 92–103.
14. Parham K. Prestin as a biochemical marker for early detection of acquired sensorineural hearing loss. *Med Hypotheses*, 2015; 85(2): 130-133.
15. Sandler T.W. Langman’s Medikal Embriyoloji, Başaklar A.C (Çeviren). Palme Yayıncılık, İstanbul, 2017: 20-40.

16. Gulya AJ, Development of anatomy of the temporal bone and skull base. In: Shambaugh GE Jr, Glasscock ME III, editors. Surgery of the ear. ed 5: WB Saunders, Philadelphia.2010: 3–35.
17. Sando I, Wood RP, Congenital middle ear anomalies. Otolaryngol Clin North Am. 1971;4(2): 291-318.
18. Michael J.Wareing, Anil K.Lalwani, Robert K. Jackler Development of the ear. Shawn D. Newlands, Karen H. Calhoun, Hugh D. Curtin, Ronald W. Deskin, David E. Eibling, Berrylin J. Ferguson et al (editors) Bailey B. Head&Neck Surgery- Otolaryngology. 4th editio. Philadelphia, USA: Lippincott, Williams &Wilkins; 2014: 1869-1881.
19. Swartz JD, Harnsberger HR. The otic capsule and oto dystrophies. In: Swartz JD, Harnsberger HR, ed. Imaging of the temporal bone. 3rd ed. Newyork: Thieme. 1998:241–272.
20. Snow JB, Ballenger JJ. Ballenger’s Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. Gerek M.(Çeviren). İstanbul, Palme Yayınevi, 2014; s.879-905.
21. Oliver ER, Kesser BW. Embryology of Ear (General). Kountakis SE. (eds) Encyclopedia of Otolaryngology, Head and Neck Surgery. Springer, Berlin, Heidelberg. 2013: 23-88
22. Junqueira L. Carlos, Carneiro José, Kelley O. Roberto. Temel Histoloji. Barış Kitapevi, Appleton&Lange. 1993: 573–580.
23. Wave motion on the surface of the human tympanic membrane: holographic measurement and modeling analysis. Cheng JT, Hamade M, Merchant SN, Rosowski JJ, Harrington E, Furlong C. J Acoust Soc Am. 2013; 133(2): 918-937.
24. Abbas PJ. Miller CA. Physiology of auditory system. Cummings CW, Fredrickson LM. Harker LA. Krause CJ. Richardson MA. Schuller DE, eds. Otolaryngology and Neck Surgery 3th ed. St Louis Missouri. Mosby Year Book Inc. 2014: 2566-2603.
25. Uzer TŞ. Akustik Travmada Pentoksifilin-Steroid Kombine Tedavisinin İşitme Kaybı Üzerine Etkisi (Hayvan Modeli). Uzmanlık Tezi, İstanbul: Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, KBB ABD, 2005.
26. Gacek R.R. Gacek M.R. Anatomy Of the Auditory And Vestibüler Systems. Snow Jr J B, Ballenger JJ. Ballenger’s Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery 16ed. Hamilton, Ontario, BC Decker Inc, 2014: 1-24.

27. Bonfils P, Avan P. Distortion product otoacoustic emission values for clinical use. *Arc Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 1069–1076.
28. John HM, Warren YA. Anatomy and Physiology of Hearing. In: *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*. Bailey BJ (eds). Vol 2. Philadelphia. JB Lippincott Company. 1993: 1441-1461.
29. Aslan A, Belgin E. kulak anatomisi ve işitme fizyolojisi. Koç C(editör). *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*, 2. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2013: 45-71.
30. Janfaza P, Nadol JB. Temporal kemik. In Janfaza P, Nadol JB, Gala R, Fabian RL, Montgomery WW, editors, Cansız H (çeviri) *Baş Boyun Cerrahi Anatomisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 420–479.
31. Wright T, Valentine P. The anatomy and embryology of the external and middle ear. Gleeson M, Browning GG, Burion MJ, Clarka R, Hibbert J, Jones NS et al (editors). *Scott-Brown's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery* 7 Edt. Great Britain, Hodder Arnold; 2008: 3105-3125.
32. John S. Oghalai, Eilliam E. Brownell, anatomy & physiology of the ear, Lalwani A. *Current Diagnosis and Treatment in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 3 th edition, McGraw-Hill Medica; 2011: 802-807.
33. Gopalan MK, Menon UK. Construction of a 3D Model of Epitympanic Folds and Space. *Journal of Biocommunication*. 2016; 40 (1): 26-31.
34. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi* 6. baskı, cilt 1, Ankara: Güneş Kitapevi; 1997: 752-811.
35. Urban & Fisher, kulak anatomisi, Sargon MF (çeviri), Sobotta İnsan Anatomisi Atlası, 24. Baskı, Ankara, Güneş Kitapevi, 2019: 302-354.
36. Petit C, Levilliers J, Hardelin JP. Molecular genetics of hearing loss. *Annu Rev Genet* 2001; 35: 589-646.
37. Belgin E. işitme fizyolojisi, Koç C(editör), *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*, 2. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, 2013: 65-72.
38. Godfrey JJ. Linguistic structure in clinical and experimental tests of speech recognition. *American Speech-Language Hearing Association* 1987; 14: 52-56.
39. Gordon KA, Papsin BC, Harrison RV. Activity- dependent developmental plasticity of the auditory brain stem in children who use cochlear implants. *Ear Hear* 2003; 24: 485-500.

40. Chien W, Lee DJ. Physiology of the auditory system. In: Flint PW, Haugh BH, Lund VJ et al. (editors). Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery. 5th ed. Philadelphia. Mosby-Elsevier 2010: 1839-1853.
41. Brenda L, Martin G, Luebke AE. İşitme ve iç kulak yapılarının fizyolojisi. In Ballenger JJ, Sloan JB (editor). Şenocak D (çevirmen). Otolaringoloji Baş Boyun Cerrahisi. 15. baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri; 1996: 87 –929.
42. Bluestone CD. Physiology of the middle ear and eustachian tube. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhpff WL (editors). Otolaryngology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1991: 163–197.
43. Belgin E, Çalışkan M. Çalışma yaşamında gürültü ve işitmenin korunması. Türk Tabipler Birliği Yayınları, 1. baskı, Ankara, 2014: 11-12.
44. Duckert LG. Anatomy of the skull base, temporal bone, external and middle ear. Cummings CW, Fredrickson LM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, eds. Otolaryngology and Neck Surgery. 3th ed. St Louis Missouri. Mosby Year Book Inc. 2014: 2533-2546.
45. Sataloff RT, Sataloff JB. Hearing Loss. Ear Nose Throat J 2004; 83(6): 377-378.
46. Mehmet Ali Şehitoğlu İşitme Kayıpları. Klinik Gelişim 2005; 18 (1): 31-37.
47. Parving A, Vewton V. Guidelines for description of inherited hearing loss. Audiol. Med 1995; 4: 2-5.
48. Clark, J.G. Uses and abuses of hearing loss classification. American Speech-Language Hearing Association, 1981; 23 (7): 493-500.
49. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. Arch Otolaryngol 1970; 92: 311-324.
50. US National Institute on Aging, WHO. Global health and aging. NIH Publication 2012; 11-37.
51. World Health Organisation: Primary Ear and Hearing Care Training Resource: Advanced Level. Geneva, 2006.
52. Kılıç R, Ünlü İ. sensörinöral işitme kayıpları, Koç C(editör), Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi, 2. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2013: 239 - 258.
53. Schacht J, Hawkins JE. Sketches of otohistory. Part 9: presbycusis. Audiol Neurotol. 2005; 10(5): 243-247.

54. Schuknecht HF. Further observations on the pathology of presbycusis. Arch Otolaryngol. 1964; 80: 369-382.
55. Çiprut A. presbiakuzi, Önerci MT(editör). Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi. Cilt 2. Ankara, Matsa Basımevi, 2016: 443-448.
56. Roland PS, SamyRN, presbaikuzi, BJ & Johnson JT, Baş ve Boyun Cerrahisi-Otolarengoloji, Nazım Korkut (çeviri), 4. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2014: 2257-2264.
57. Genç A, Belgin E. Temel odyoloji, Koç C(editör), Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi, 2. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2013: 73-86.
58. Esmer N, Akıner NM, Karasalihoglu AR, Saatçi MR. Klinik Odyoloji. 1.Baskı, Ankara: Özısık Matbaacılık, 1995.
59. Bayoumy AB, van der Veen EL, de Ru JA. Assessment of spontaneous recovery rates in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2018; 144(8): 655-656.
60. Gelfand SA. Clinical masking. Essentials of Audiology. Fourth edition New York, Thieme 2009: 248-273.
61. Müjdecı B, Dere HH. Vestibüler tanısıl testler. Ortadogu Medical Journal/Ortadogu Tıp Dergisi. 2016; 8(1): 40-46.
62. Dallos P, Fakler B. Prestin, a new type of motor protein. Nat Rev Mol Cell Biol. 2002; 3(2): 104-111.
63. Alper SL, Sharma AK. The SLC26 gene family of anion transporters and channels. Mol Aspects Med. 2013; 34(2-3): 494-515.
64. Schaechinger TJ, Oliver D. Non mammalian orthologs of prestin (SLC26A5) are electrogenic divalent/chloride anion exchangers. Proc Natl Acad Sci U SA. 2007; 104(18): 7693-7698.
65. Schacht J, Talaska AE, Rybak LP. Cisplatin and aminoglycoside antibiotics: hearing loss and its prevention. Anat Rec 2012; 295(11): 1837–1850.
66. Sengupta S, Miller KK, Homma K, Edge R, Cheatham MA, Dallos P, Zheng J. Interaction between the motor protein prestin and the transporter protein VAPA. Biochim Biophys Acta. 2010; 1803(7): 796-804.
67. Hofstetter P, Ding D, Powers N, Salvi RJ. Quantitative relationship of carboplatin dose to magnitude of inner and outer hair cell loss and the reduction in

- distortion product otoacoustic emission amplitude in chinchillas. *Hear Res* 1997; 112(1-2): 199–215.
68. Chen GD. Prestin gene expression in the rat cochlea following intense noise exposure. *Hear Res* 2006; 222(1–2): 54–61.
69. Walton JP, Dziorny AC, Vasilyeva ON, Luebke AE. Loss of the Cochlear Amplifier Prestin Reduces T Temporal Processing Efficiency in the Central Auditory System. *Front Cell Neurosci* 2018; 12: 291–301.
70. Gates GA, Cooper JC Jr, Kannel WB, Miller NJ. Hearing in the elderly: The Framingham Cohort, 1983–1985. Part I. Basic Audiometric Test Results. *Ear Hear* 1990; 11(4): 247–256.
71. Pearson JD, Morrel CH, Gordon-Salant S, Brant LJ, Metter EJ, Klein LL, Fozard JL. Gender differences in a longitudinal study of age associated hearing loss. *J Acoust Soc Am* 1995; 97(2): 1196–1205.
72. Jerger J, Chmiel R, Stach B, Spretnjak M. Gender Affects Audiometric Shape in presbycusis. *J Am Acad Audiol* 1993; 4: 42–49.
73. Helfer KS. Gender, age and hearing. *Seminars in Hearing*. 2001; 22(3): 271–286.
74. Liu T, Li G, Noble KV, Li Y, Barth JL, Schulte BA, Lang H. Age-dependent alterations of Kir4.1 expression in neuralcrest-derived cells of the mouse and human cochlea. *Neurobiol Aging* 2019; 80: 210–222.
75. Türkiye İstatistik Kurumu. İstatistiklerle Yaşlılık. 2014.
76. Bilgen V. Yüksek frekans odyometrisi. *Medikal Magazin* 1994; 98: 17–18.
77. Xia A, Song Y, Wang R, Gao SS, Clifton W, Raphael P et al. Prestin regulation and function in residual outer hair cells after noise-induced hearing loss. *PLoS One* 2013; 8(12): 1–13.
78. Cai Q, Wang B, Coling D, Zuo J, Fang J, Yang S et al. Reduction in noise-induced functional loss of the cochleae in mice with pre-existing cochlear dysfunction due to genetic interference of prestin. *PLoS One* 2014; 9(12): 1–20.
79. Wu X, Gao J, Guo Y, Zuo J. Hearing threshold elevation precedes hair-cell loss in prestin knockout mice. *Brain Res Mol Brain Res* 2004; 126: 30–37.
80. Naples J, Cox R, Bonaiuto G, Parham K. Prestin as an otologic biomarker of cisplatin ototoxicity in a Guinea pig model. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 150(3): 541–546.

81. Liba B, Naples J, Bezyk E, Campbell J, Mei M, Parham K. Changes in serum prestin concentration after exposure to cisplatin. *Otol Neurotol* 2017; 38(10): 501-505.
82. Chen GD, Li M, Tanaka C, Bielefeld EC, Hu BH, Kermany MH et al. Aging outer hair cells (OHCs) in the Fischer 344 rat cochlea: function and morphology. *Hear Res* 2009; 248(1-2): 39–47.
83. Breglio AM, Rusheen AE, Shide ED, Fernandez KA, Spielbauer KK, McLachlin KM et al. Cisplatin is retained in the cochlea indefinitely following chemotherapy. *Nat. Commun.* 2017; 8(1): 1654-1663.
84. Dogan M, Sahin M, Cetin N, Yilmaz M, Demirci B. Utilizing prestin as a predictive marker for the early detection outer hair cell damage. *Am J Otolaryngol* 2018; 39(59): 594-598.
85. Parham K, Sohal M, Petremann M, Romanet C, Broussy A, Tran Van Ba C, Dyhrfjeld-Johnsen J. Noise-induced trauma produces a temporal pattern of change in blood levels of the outer hair cell biomarker prestin. *Hear Res.* 2019; 371; 98-104.
86. Bai JP, Navaratnam D, Santos-Sacchi J. Prestin kinetics and corresponding frequency dependence augment during early development of the outer hair cell within the mouse organ of Corti. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 16460.
87. Takahashi S, Yamashita T, Homma K, Zhou Y, Zuo J, Zheng J, Cheatham MA et al. Deletion of exons 17 and 18 in prestin's STAS domain results in lose of fonction. *Sci Rep* 2019; 9(1): 6874.
88. Diao H, Zhao L, Qin L, Bai W, Wang K, Zhang J et al. Lower expression of prestin and MYO7A correlates with menopause-associated hearing loss. *Climacteric* 2019; 22(4): 361-369.
89. Tovi H, Ovadia H, Eliashar R, de Jong MA, Gross M. Prestin autoantibodies screening in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2019; 136(2): 99-101.
90. Sun C, Xuan X, Zhou Z, Yuan Y, Xue F. A Preliminary Report on the Investigation of Prestin as a Biomarker for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Ear Nose Throat* 2019; (in press).

6. ÖZGEÇMİŞ

İlk ve orta öğrenimimi Elazığ Dumlupınar İlköğretim Okulu'nda tamamladıktan sonra liseyi Elazığ Gazi Lisesinde okudum. 2007 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi 'nde tıp eğitimine başladım.2014 yılında tıp fakültesini bitirdikten sonra mecburi hizmetimi Elazığ Harput Devlet Hastanesi'nde tamamladım. 2015 Nisan Tıpta Uzmanlık Sınavı Yerleştirme sonucuyla Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hastanesi Kulak-Burun ve Boğaz Bölümü'ne yerleştim. 7 ay uzmanlık eğitimi aldıktan sonra Fırat Üniversitesi Hastanesi Kulak-Burun Boğaz bölümüne geçiş yaptım. Halen bu klinikte uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.

