

**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SENSÖRİNÖRAL İŞİTME AZLIĞI OLAN HASTALARDA KAN BAKIR,  
ÇİNKO, SELENYUM DÜZEYLERİ VE İŞİTSEL BEYİNSAPI CEVAPLARININ  
(ABR) KARŞILAŞTIRILMASI**

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
**Doç. Dr. İlhami YILDIRIM**

**Dr. Ali KAHRAMAN**  
**UZMANLIK TEZİ**

**KAHRAMANMARAŞ/2009**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince; mesleki konulardaki bilgi birikimini ve tecrübelerini büyük sabır ve özveriyle aktaran, cerrahi ve teorik bilgilerimin gelişmesinde büyük katkıları olan, insani değerleri ile örnek aldığım tezimin danışmanlığını yapan değerli hocam Sayın Doç. Dr. İlhami YILDIRIM'a

İhtisasım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, derin hoşgörü anlayışı ve deyimini ile eğitimimi yönlendiren, iyi bir hekim olarak yetişmem için gayret gösteren hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet Akif KILIÇ'a

Tez çalışmam sırasındaki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Metin KILINÇ'a, Arş. Gör. Dr. Yalçın ATLI'ya,

Eğitimim süresince sevgi ve dostluklarını benden esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, desteklerinin hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme,

Tüm mesleki ve özel yaşamımda hep yanımda olan ve hep yanımda olacağına inandığım hayat arkadaşım sevgili eşim Ayşegül KAHRAMAN'a, en içten teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

TABLO LİSTESİ

RESİM LİSTESİ

KISALTMA LİSTESİ

ÖZET

ABSTRACT

1. GİRİŞ ve AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kulak Anatomisi

2.1.1. Dış Kulak

2.1.2. Orta Kulak

2.1.2.1. Üst Duvar

2.1.2.2. Alt Duvar

2.1.2.3. Ön Duvar

2.1.2.4. Arka Duvar

2.1.2.5. İç Duvar

2.1.2.6. Dış Duvar

2.1.2.7. İç Kulak

2.2. Santral İşitme Yollarının Anatomisi

2.2.1. Koklear Nükleuslar ve Akustik Strialar

2.2.2. Süperior Oliver Kompleks ve Olivo-Koklear Demet

2.2.3. Lateral Lemniskus

2.2.4. İnferyor Kolikulus

2.2.5. Medyal Genikülat Cisim

2.2.6. İşitsel Korteks

2.3. İşitme Fizyolojisi

2.3.1. Dış Kulak Yolu Fizyolojisi

2.3.2. Orta Kulak Fizyolojisi

2.3.3. İç Kulak Fizyolojisi

2.4. İşitmenin Değerlendirilmesi

2.4.1. Odyometri

- 2.4.2. Timpanometri
- 2.4.3. Akustik Refleks Ölçümü
- 2.4.4. Otoakustik Emisyon
- 2.4.5. Beyin Sapı Odyometrisi
- 2.5. İşitme Kaybı ve Sınıflandırılması
- 2.6. Eser Elementler
  - 2.6.1. Selenyum
  - 2.6.2. Bakır
  - 2.6.3. Çinko
- 2.7. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma
  - 2.7.1. Reaktif Oksijen Partikülleri
  - 2.7.2. Antioksidan Savunma
    - 2.7.2.1. Süperoksid Dismutaz (SOD)
    - 2.7.2.2. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)
- 2.8. Kokleanın Endojen Koruyucu Mekanizmaları
  - 2.8.1. Antioksidan Savunma Sistemleri
  - 2.8.2. Asetil-L-Karnitin
  - 2.8.3. Trofik Faktörler
  - 2.8.4. Isı-Şok Proteinleri
- 3. MATERYAL VE METOT
  - 3.1. Hastalar
  - 3.2. Metotlar
    - 3.2.1. ABR Eşiklerinin Bulunması
    - 3.2.2. Kanda Selenyum Tayini
    - 3.2.3. Kanda Bakır ve Çinko Tayini
    - 3.2.4. İstatistiksel Analiz
- 4. BULGULAR
  - 4.1. Cu ve Zn Bulguları
  - 4.2. Se Bulguları
- 5. TARTIŞMA
- 6. SONUÇ
- 7. KAYNAKLAR

## **TABLO LİSTESİ**

**Tablo 1:** American Speech and Hearing Association (ASHA) kriterlerine göre belirlenen işitme kaybı dereceleri

**Tablo 2:** İşitme kaybının değişik açılardan sınıflandırılması

**Tablo3:** Fizyolojik fonksiyonuna göre eser elementler

**Tablo 4:** Cu, Zn çalışılan olguların ortalama serum düzeyleri

**Tablo 5:** Se çalışılan olguların ortalama serum düzeyleri

## RESİM LİSTESİ

**Resim 1:** İç kulak kemik ve zar labirent olmak üzere iki kısımdan oluşmuştur

**Resim 2:** Kokleanın transvers kesiti

**Resim 3:** Santral işitme yolları

**Resim 4:** Von Bekesy'nin ilerleyen dalga teorisi

**Resim 5:** Klik ABR'de oluşan dalgalar

## KISALTMA LİSTESİ

- SNİK:** Sensörinöral işitme kaybı  
**Cu:** Bakır  
**Zn:** Çinko  
**Se:** Selenyum  
**Hz:** Hertz  
**dB:** Desibel  
**IL:** Şiddet seviyesi  
**HL:** İşitme seviyesi  
**SL:** Duyusal seviye  
**µPa:** Mikropaskal  
**SPL:** Ses Basınç seviyesi  
**SOK:** Süperior Olivary Komplex  
**mV:** Milivolt  
**OAE:** Otoakustik emisyon  
**SOAE:** Spontan otoakustik emisyonlar  
**EOAE:** Uyarılmış otoakustik emisyonlar  
**TEOAE:** Geçici uyarılmış otoakustik emisyonlar  
**DPOAE:** Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar  
**SFOAE:** Stimulus frekans otoakustik emisyonlar  
**ABR:** İşitsel beyinsapı cevapları  
**İTİK:** İletim tipi işitme kaybı  
**mg:** Miligram  
**µg:** Mikrogram  
**kg:** Kilogram  
**GSH-Px:** Glutatyon peroksidaz  
**Se:** Selenyum  
**Cu:** Bakır  
**ROP:** Reaktif oksijen partikülleri  
**O<sub>2</sub><sup>-</sup>:** Süperoksit radikal  
**OH<sup>-</sup>:** Hidroksil radikal  
**LO<sup>-</sup>:** Alkoksil radikal

**LOO<sup>•</sup>**: Peroksil radikal

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**: Hidrojen peroksid

**LOOH**: Lipid hidroperoksid

**HOCl**: Hipoklorik asit

**MDA**: Malonil dialdehid

**SOD**: Süperoksid dismutaz



## ÖZET:

İnsanların dış dünyayı algılamaları; ruhsal, zihinsel, sosyal ve kültürel gelişimlerini sağlamaları için duyu organlarına ihtiyaçları vardır. Duyulardan birinin eksikliği ya da kaybı insanda algılamayı bozarak kişinin sosyal ve duygusal yaşamını etkiler. Kişinin diğer insanlarla iletişimde en sık kullanılan yöntem olan dili öğrenebilmesi için işitmesi gerekmektedir.

Dünyada 70 milyondan fazla insanda iletişimi etkileyecek düzeyde işitme kaybı bulunmaktadır. İşitme kaybı sıklığı 1000 canlı doğumda 1-2 arasındadır.

Ana yapısı karbon, hidrojen, oksijen, azot, fosfor ve kükürten oluşan canlı organizmanın doku ve vücut sıvılarında toplam 60 kadar elementin varlığı saptanmıştır. Fizyolojik ve biyokimyasal tepkimelere katılıp vücut işlevlerinin gerçekleşmesini sağlayan, canlının normal yaşamının sürdürülebilmesi için gerekli olan bu elementlere eser elementler denir.

Eser elementler bu güne kadar birçok hastalıkla olduğu kadar işitme azlığı ile de ilişkilendirilmişlerdir. Bakır (Cu), çinko (Zn) ve selenyum (Se) santral sinir sisteminde yüksek oranda bulunan ve normal beyin fonksiyonları için gerekli olan eser elementlerdir. Bakır, çinko ve selenyum eksikliğinde işitme azlığı ya da işitme fizyolojisinde değişiklik ya da diğer santral ve periferik sinir sistemi fonksiyon bozukluğu olduğu gösteren birçok çalışma vardır.

Bu bilgiler ışığında sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda serum bakır, çinko, selenyum düzeylerinde değişikliklerin araştırılması amaçlandı.

## ABSTRACT

Human beings need sensoriel organs in order to perceive the outer world and to continue their psychological, mental, social and cultural improvement. The loss or lack of one of the senses disorders the perception and affects the individual's social and emotional life. Individuals need to hear so that they can learn speaking which is the most common way of communicating with people.

Over 70 million people in the worls have hearing loss which can affect communication. The frequency of hearing loss is generally 1 or 2'in 1000 live births.

The existence of approximately 60 elements in total was detected in the tissue and humor of the living oraganism whose main structure is consisted of carbon, hydrogen, oxygen, azote, phosphorus and sulphur. These elements which ensure the continuity of body functions by joining physiological and biochemical reactions and which are necessary for the organism to continue its normal life are called trace elements.

So far, rare-earth elements have been associated with hearing loss as well as with many diseases. Copper (Cu), zinc (Zn) and selenium (Se) are the rare-earth elements which are found in the central nervous system of a high percentage and are necessary for the normal brain functions. There are many studies which indicate that low hearing or a change in hearing physiology or functional disorders in other central or peripheric nervous system occur in the lack of copper, zinc and selenium.

In light of the foregoing we wanted to carry out a research into whether there was a change in the levels of blood, copper, zinc and selenium among the patients who had sensorineural hering loss.

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

İnsanların dış dünyayı algılamaları; ruhsal, zihinsel, sosyal ve kültürel gelişimlerini sağlamaları için duyu organlarına ihtiyaçları vardır. Duyulardan birinin eksikliği ya da kaybı insanda algılamayı bozarak kişinin sosyal ve duygusal yaşamını etkilemektedir. Kişinin diğer insanlarla iletişimde en sık kullanılan yöntem olan dili öğrenebilmesi için işitmesi gerekmektedir.

Dünyada 70 milyondan fazla insanda iletişimi etkileyecek kadar işitme kaybı bulunmaktadır (1). İşitme kaybı sıklığı genel olarak 1000 canlı doğumda 1'dir (2,3). İşitme kayıplarını, iletim tipi ve sensörinöral tip olarak iki büyük grupta inceleyebiliriz. Sensörinöral işitme kaybı (SNİK) iç kulaktaki tüylü hücrelerden işitme korteksine kadar olan bölümde sinir hasarı ya da fonksiyon bozukluğuna bağlı olabilir. SNİK oldukça sık görülen; ancak çoğu zaman nedeni tam olarak ortaya konulamayan bir durumdur. Doğuştan işitme kaybı doğumda ya da doğumdan hemen sonra görülür. Edinsel işitme kayıpları ise ani ya da ilerleyici olabilen, çocukluk ya da hayatın ileri dönemlerinde gelişebilen işitme kayıplarıdır.

Ana yapısı karbon, hidrojen, oksijen, azot, fosfor ve kükürten oluşan canlı organizmanın doku ve vücut sıvılarında toplam 60 kadar elementin varlığı saptanmıştır. Fizyolojik ve biyokimyasal tepkimelere katılıp vücut işlevlerinin gerçekleşmesini sağlayan, canlının normal yaşamının sürdürülebilmesi için gerekli olan bu elementlere eser elementler denir. Yaşamın devamı için gerekli olan bu elementlerin en önemlileri çinko, bakır, selenyum, kobalt, mangan, krom ve vanadyum'dur (4,5,6).

Eser elementler bu güne kadar birçok hastalıkla olduğu kadar işitme azlığı ile de ilişkilendirilmiştir. Bakır (Cu), çinko (Zn) ve selenyum (Se) santral sinir sisteminde yüksek oranda bulunan ve normal beyin fonksiyonları için gerekli olan eser elementlerdir. Bakır, çinko ve selenyum eksikliğinde işitme azlığı ya da işitme fizyolojisinde değişiklik ya da diğer santral ve periferik sinir sistemi fonksiyon bozukluğu olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (7,8).

Çalışmamızda bu bilgiler ışığında SNİK kaybı olan hastalarda serum bakır, çinko, selenyum düzeylerinde değişikliklerin araştırılması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kulak Anatomisi

Kulak; dış, orta, iç kulak olmak üzere her biri farklı anatomik özelliklere sahip üç kısımdan oluşmuştur.

#### 2.2.1. Dış Kulak

Başlıca kulak kepçesi ve dış kulak yolu (DKY) olarak iki kısma ayrılır. Kulak kepçesi deri ve perikondrium ile örtülü ince elastik kıkırdaktan oluşan başın yan tarafında yaprak şeklinde bir çıkıntıdan ibarettir. Deri, DKY kıkırdağı, kas ve bağlarla kafatasına yapışmıştır (9).

DKY konkadan kulak zarına kadar olan kısımdır, hafif S şeklinde DKY'nin arka üst duvar uzunluğu 25 mm iken, ön altta daha uzun olup 31 mm'dir (9).

DKY'nin 1/3 dış kısmı fibroelastik yapıda iken 2/3 iç kısmı kemik yapıdadır. Kıkırdak parça dış arkada iken kemik parça iç önde bulunur. Kıkırdak kısmı örten deride ter, yağ ve serumen bezleri bulunur. Hemen periostun üzerine yapışık olan kemik kısmın derisi ise oldukça ince olup ter, yağ ve serumen bezlerinden yoksundur. Temporal kemik gelişimi tamamlanmamış olan çocuklarda kıkırdak kısım daha uzundur. Kıkırdak kısımda önde iki adet Santorini Fissürü, kemik kısım ön altta Huschke deliği yer alır (10).

Dış kulak yoluna *a. Auricularis posterior*, *a. Temporalis Süperficialis* ve *a. Auricularis Profunda* gelir. Venöz drenaj maxiller ve external juguler venler yolu ile *plexus pterygoideusa* olur. Lenfatikleri kulağın ön, arka ve altındaki lenf nodlarına dökülür. Sensöryel innervasyon alt arkada n. vagusun auriküler dalı, ön üstte n. mandibularisin aurikülotemporal dalı ile sağlanır (11).

#### 2.1.2. Orta Kulak

Kulak zarı ve kemik labirent arasında mukoza ile kaplı bir boşluktur. Vertikal ve sagittal çapları 15 mm iken horizontal çapı yer yer değişiklik gösterir üstte 6 mm iken umboda 2 mm'ye iner (11).

Orta kulak boşluğu; önde Östaki tüpü ile nazofarenkse açılmakta, arkada ise *aditus ad antrum* ve mastoid hücreleri ile devam etmektedir. Orta kulak boşluğunda kulak zarına denk gelen kısma mezotimpanum, üstünde kalan kısma epitimpanum, altında kalan kısma ise hipotimpanum denir.

Küboid yapıdan olan orta kulak boşluğunun altı duvarı vardır:

**2.1.2.1. Üst duvar:** Epitimpanumun tavanını oluşturan *tegmen timpani*dir. Orta kulağı orta kranial fossadan ayırır.

**2.1.2.2. Alt duvar:** Orta kulak boşluğunun tabanını oluşturan bu duvarın komşuluğunda juguler bulbus ve internal karotis arteri bulunur.

**2.1.2.3. Ön duvar:** Östaki borusunun timpanik orifisi, bunun üzerinde tensor timpani kasını içeren kemik kanal, altta ise karotid kanalın dikine parçası ile komşudur.

**2.1.2.4. Arka duvar:** Orta kulak ile mastoid arasındadır. Üst parçası *aditus ad antrum* tarafından yapılır. Fasyal sinirin ikinci parçası ile çok yakınlık gösterir. *M. Stapedius*u içeren *eminetia pyramidalis* burada bulunur. Korda timpani *eminetia pyramidalis*in lateralinden orta kulak boşluğuna girer. Korda ile *eminetia pyramidalis* arasında fasyal reses bulunur. Sinüs timpani *eminetia pyramidalis*in medyalinde bulunurken fossa inkudis fasyal resesin arka üstünü sınırlar içerisinde inkusun kısa kolu yer alır.

**2.1.2.5. İç duvar:** Orta kulak, iç kulaktan iç duvar ile ayrılır. Epitimpanum seviyesinde horizontal ve vertikal semisirküler kanallar ve fasyal siniri içeren fallop kanalı vardır. Mezotimpanuma denk gelen kısımda ise fasyal kanalın hemen altında kokleanın birinci turuna rastlayan promontoryum ve labirent pencereleri bulunur. Yuvarlak pencere promontoriumun arka üst kısmında bulunur. Oval pencereyi stapes tabanı örterken yuvarlak pencere ikinci kulak zarı adını alan zar yapı ile örtülmüştür.

**2.1.2.6. Dış duvar:** Kulak zarı ve skutum tarafından oluşturulur. Skutum epitimpanumda insizura timpanikusunu kapatan sokuamöz kemiğe ait uzantıdır. Kulak zarı timpanik kemiğe ait sulcus timpanikusa Gerlach halkası (Annulus Fibrozus) ile fiske edilmiştir (9).

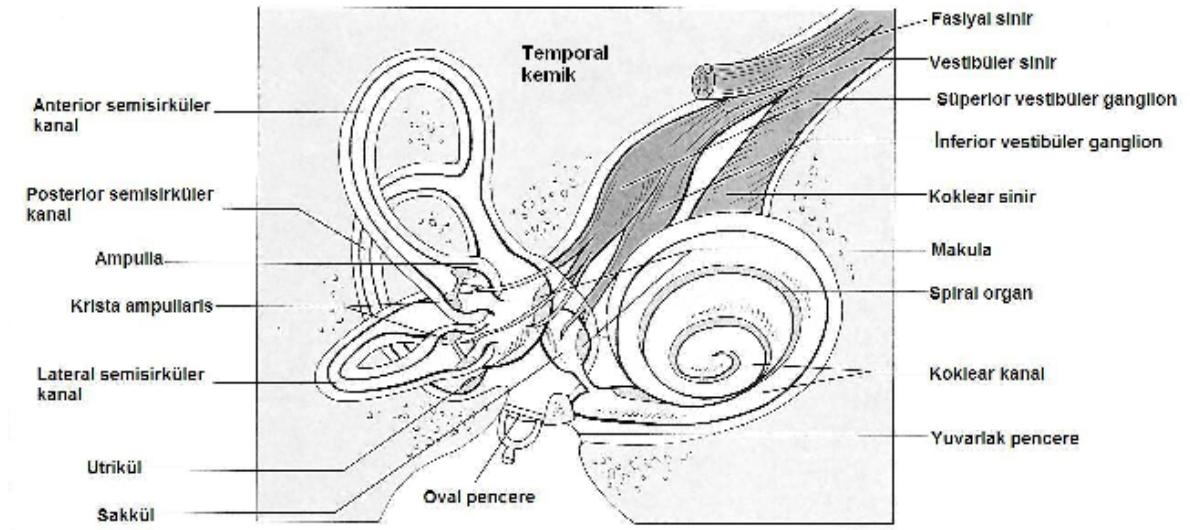
Orta kulakta dıştan içe malleus, inkus, stapes adında üç adet kemikçik bulunur. Kemikçikler manubrium mallei ile kulak zarına, ligamentun anulare ile oval pencereye bağlanmıştır. Kemikçiklere *m. tensor tympani* ve *m. stapedius* bağlanır ayrıca malleusta üç incusta iki adet bağ bulunur.

Hem internal, hem eksternal karotid sistemden kanlanan orta kulağın; kulak zarı, malleus, incus ve ön kavite bölümüne internal maksiller arterin dalı olan anterior timpanik arter, arka bölüme ve mastoid hava hücrelerine posteriyor auriküler arterin dalı olan, stilomastoid arter gelir. İnternal karotid arterin dalı olan karotikotimpanik arter ön duvarı, orta meningeal arterden ayrılan süperfisiyal petrozal arterde fasyal sinirin kanlanmasından sorumludur. Venöz drenajı süperiyor petrozal sinüs ve pterigoid

pleksusa olur. Sempatik ve duyu sinirleri n. glossofaringeusun dalı n. timpanikus ve n. karotikotimpanikustan gelir (11).

### 2.1.3. İç Kulak

Temporal kemiğin petröz kısmına yerleşen, kulağın işitme ve denge reseptörlerini içeren iç kısımdır. Yuvarlak ve oval pencereler yolu ile orta kulak ile ilişkili iken koklear ve vestibüler akuaduktus yolu ile kafa içi ile bağlantıdadır (9). Kemik (periotik) ve zar (otik) labirent olmak üzere iki kısımdan oluşmuştur. (Resim 1)



**Resim 1:** İç kulak kemik ve zar labirent olmak üzere iki kısımdan oluşmuştur. (Human Anatomy E.N. Marieb ve J. Mallatt, 2. baskı'dan alınmıştır)

Semisirküler kanallar ve koklea vestibülü oluşturur. Orta kulak boşluğunun mediyalinde yer alan vestibül 4 mm çapında irregüler bir boşluktur. Oval ve yuvarlak pencere aracılığı ile orta kulakla ilişkilidir (9).

Vestibülün arka üst kısmında her biri 2/3'lük daire oluşturan horizontal, posterior ve süperior yerleşimli üç adet semisirküler kanal bulunur. Her kanalın bir ucunda vestibüler reseptörleri içeren ampulla adında genişlemeler bulunur (12).

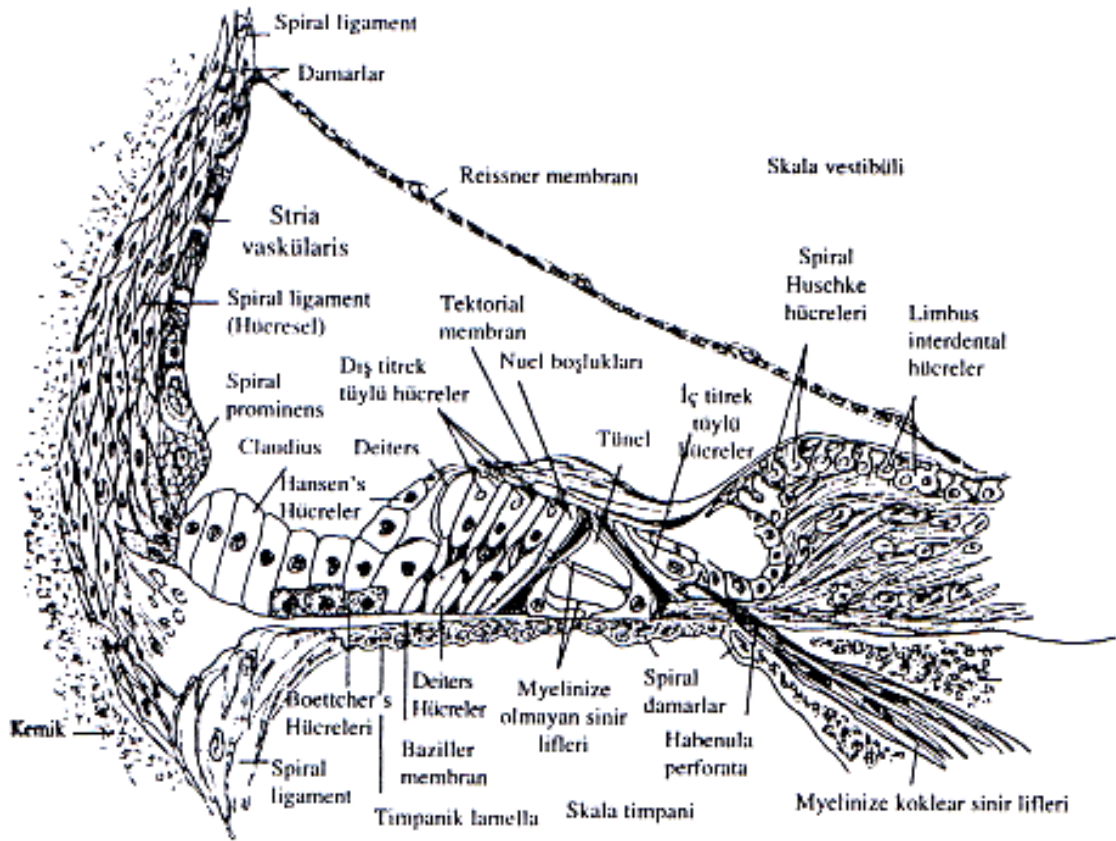
Koklea taban çapı 9 mm yüksekliği 5 mm olan koni şeklinde bir yapı olup, vestibülün ön altına yerleşmiştir. Koklea modiulus etrafında 2,5 dönüş yapar. Koklear damarlar ve VIII. sinirin koklear dalı modiulus içerisindedir. Koklear kanalın kemik spiral lamina ile bölünmesi sonucu sıkala timpani ve sıkala vestibuli oluşur (11).

Oval pencereden başlayan sıkala vestibuli koklear apekse dek uzanır, bazalde uzanan sıkala timpani ise yuvarlak pencerede sonlanır. Perilenf içeren bu iki bölüm koklea apexinde helikotrema aracılığı ile birleşir (12).

Zar labirent vestibül, endolenfatik sak, endolenfatik duktus ve kokleadan oluşmuştur. Zar labirent aynı yapıda olan kemik labirentin içindedir; ancak tamamen dolduramaz 1/3'lük kısmını doldurur her iki labirent arasında perilenf vardır (9).

Vestibüler labirent utrikulus, sakkulus ve semisirküler kanallardan oluşur. Utrikül ve sakkül'de makula adında nöro-epitelyal plaklar vardır. Utrikül ve sakkül den çıkan kanallar Y şeklinde uzanarak birleşir ve duktus endolenfatikusunu oluşturur (10)

Kokleanın transvers kesitinde yukardan aşağı sıkala vestibuli, sıkala mediya, sıkala timpani adında üç kompartman vardır (10). (Resim 2)



**Resim 2:** Kokleanın transvers kesiti. (N. AKYILDIZ, Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi, Cilt I'den alınmıştır).

Sıkala mediya duktus koklearis adını alır ve spiral kemik kokleanın tüm uzunluğuna takip eder. Üçgen biçiminde olan duktus koklearisin tabanını kemik spiral

lamina ve baziler membran, lateral duvarını spiral ligament üzerinde bulunan striya vaskularis, üst duvarını Reisner membranı oluşturur (12). Sıkala mediya ve sıkala vestibuli'yi birbirinden ayıran Reisner membranı içte spiral limbusun modiolar tarafına, dışta ise stria vaskularisin üst kısmındaki spiral ligamana bağlıdır. Baziler membran kemik spiral laminanın lateral kenarından spiral ligamana kadar uzanır. Baziller membranın uzunluğu insanda 31,5 mm'dir. Genişlik ve kalınlığı apikale doğru artan membran arkuat ve pektinat tabakalardan oluşur. Baziler membranın genişlik ve kalınlık değişiklikleri ile membranın frekans spesifitesi oluşur (9). En dışta *Claudius* ve *Boettcher* hücrelerini içeren membranın bundan sonraki kısmında korti organı başlar.

**Korti Organı:** Ses enerjisine hassas duyuşal reseptörler ve destek hücrelerinden oluşmuştur (11). Korti organında dıştan içe Hensen hücreleri, dış korti tüneli, dış saçlı hücre dizisi, Deiters hücreleri, Nuel aralıkları, dış sütun (Pillar) hücreleri, iç saçlı hücreler, iç parmaksı hücreler ve iç sınır hücreleri bulunur. Retiküler lamina sert tabakadır, destek hücrelerinin uzantıları ve duyu hücrelerinden oluşur (9). Hensen hücreleri, Deiters hücreleri ve Pillar hücreler destek görevine sahip olan hücrelerdir. Duyu hücreleri ise tek sıra halinde bulunan iç saçlı hücreler ve 3-5 sıra halinde dizilmiş dış saçlı hücrelerden oluşur. Her iki tip hücrede apikal bölümlerinde steryosilyalara sahiptirler (11). Uzunlukları bazaldan apikale içten dışa artan steryosilyalar aktinden yapılmış bir boru olup kütiküler pleyt içine yerleşmişlerdir. Dış saçlı hücrelerde steryosilyalar V ve W şeklindedir. Her bir hücrede 6-7 sıra steryosilya bulunur. Tektoryal membranın alt yüzüne en uzun dış saçlı hücre dizisi bağlanırken iç saçlı hücre dizileri üç dört sıra halinde hafifçe eğilmiş demet oluştururlar ve tektoryal membran ile direk ilişki kurmazlar (9,12).

Yaklaşık 13400 adet olan dış saçlı hücreler silendirik yapıdadır. İç saçlı hücre sayısı yaklaşık olarak 3500 kadardır. İç ve dış saçlı hücreler sensöryel hücreler olup akustik enerjinin elektrik enerjisine dönüşmesinde major rol alırlar. Morfolojileri ve innervasyon şekilleri farklıdır. Hem aferent hem eferent sinir lifleri alırlar. Aferent sinir liflerinin %90-95'i iç saçlı hücrelere gelen tip 1 hücrelerdir, her hücreye 15-20 sinir lifi gelir. Dış saçlı hücrelere ise geri kalan %5-10'luk tip 2 nöronlara ait lifler gelir her tip 2 hücre 5-10 dış saçlı hücreyi innerve eder. Tip 1 nöronlara ait lifler myelinli iken tip 2 nöronlara ait lifler myelinsizdir. Monopolar olan tip 2 hücrelerin aksine Tip 1 hücreler bipolardır. Spiral gangliondan çıkan, dentritleri iç saçlı hücrelere aksonlar süperior oliver komplekse gider. Bu aferent innervasyonun yanısıra ipsi ve kontralateral



süperiyor oliver kompleksten kaynaklanan yaklaşık 1800 eferent lif kokleaya ulaşır. Spiral ganlion iç ve dış saçlı hücreleri innerve eden hücreleri içerir. Lifler *lamina spiralis ossea*'yı radyal biçimde geçerler spiral laminadan geçerken miyelin kılıflarını kaybederler. *Habenula perforata* denilen kemik deliklerden geçerek korti organına girerler (9,11)

İç kulağın arteryel akımı genellikle anteryor inferiyor serebellar arterden ayrılan *a. auditiva interna* (labirintin arter)'dan sağlanırken, direkt olarak baziler hatta vertebral arterdende sağlanabilir. İç kulak yoluna giren labirintin arter anteryor vestibüler ve ana koklear arter dallarına ayrılır. Ana koklear arterin dalları koklear arter ve vestibulokoklear arterlerdir. Vestibüler sinir, utrikül ve semisirküler kanalların bir kısmı anteryor vestibüler arter tarafından beslenir. Kokleanın bazal kıvrımı, semisirküler kanalların büyük kısmı, sakkül vestibulokoklear arter tarafından beslenir. Kokleanın kan akımını ise koklear arter sağlar (10,12).

## **2.2. Santral İşitme Yollarının Anatomisi**

Süperiyor vestibüler sinir, posteriyor vestibüler sinir, sakküler sinir ve koklear sinir VIII. Kranial sinirin dallarıdır; vestibulo koklear sinir otik kapsülü değişik kanallardan geçtikten sonra iç kulak kanalına girerek, n. fasiyalis ve n. intermediyus ile beraber seyrederek. İç kulak yolunda koklear sinir vestibüler sinirin sakküler dalı ile birleşir. Sakküler sinirin bir dalı koklear sinirin longitudinal fissürüne girer buna vestibulo-koklear anastomoz denir. Koklear ve vestibüler sinirin konumları iç kulak yolu dibinden ponto serebellar köşeye kadar sürekli değişerek her iki sinirde 90 derece dönüş yapar. Vestibuler sinire göre iç kulak yolu dibinde ön-altta bulunan koklear sinir pontoserebellar köşede arka-dışta bulunur (9).

VIII. kranial sinir beyin sapına girmeden önce ikiye ayrılır koklear ve vestibuler siniri serebellar pedikül ayırır, pontomedüller köşeden beyin sapına girerler. Daha sonra inen ve çıkan olmak üzere her bir lif ikiye ayrılır. İnen lifler postero ventral ve dorzal çekirdeklere çıkan lifler ise antero ventral çekirdeğe ulaşırlar (9).

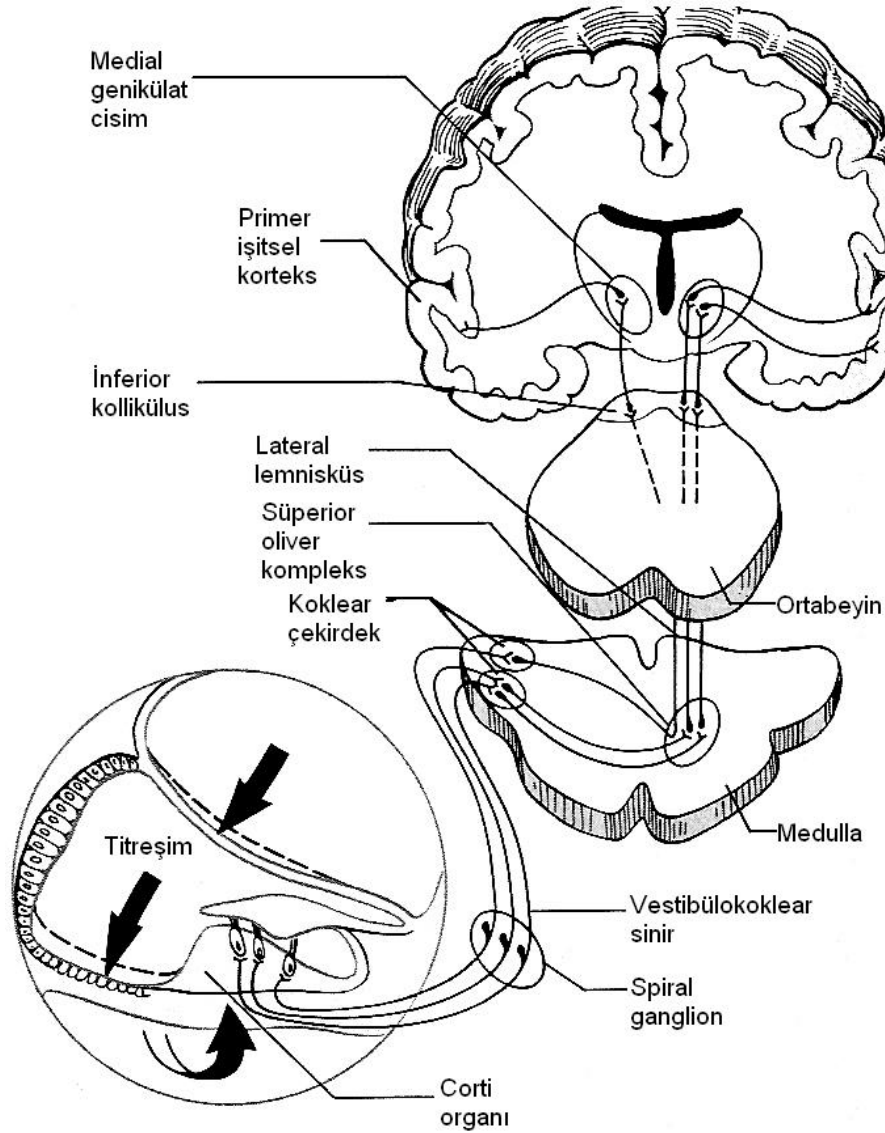
### **2.2.1. Koklear Nükleuslar ve Akustik Striyalar:**

Bütün işitme sinir lifleri ilk olarak koklear nükleuslarda sinaps yaparlar. Dorzal ve ventral olmak üzere iki büyük alt grubu vardır. Ventral koklear nükleuslar antero ventral ve postero ventral olarak dorzal nükleuslarda ön ve arka olarak ikiye ayrılır. Koklear nükleuslarda tonotopik dağılım vardır. Kokleanın bazalinden gelen yüksek frekanslı lifler dorzal apeksden gelen düşük frekanslı lifler ventral koklear nükleuslara

giderler. Koklear nükleuslarda hücreler yapılarına göre beş tipe ayrılır. Sferik, globüler bushy (çalı), multipolar hücreler, oktopus (ahtapot) hücreleri ve granüler hücreler vardır. Bu hücrelerin her birinin en hassas olduğu tek bir frekans vardır, buna karakteristik frekans denir (9).

Akustik sinir ve koklear nükleuslar arasındaki bağlantı ipsilateral olmasına rağmen daha üstteki bağlantılar bilateraldir. (Resim 3)

Koklear nukleus hücrelerinden çıkan aksonlar üç demet oluşturur; *ventral acustic stria*, *intermediate acustic stria* (Helde striası) ve *dorsal acustic stria* (Monakow striası). Medullayı geçen *ventral acustic stria* süperiyor lateral olivde, süperiyor mediyal olivde, trapezoid cismin medial nükleusunda ve inferiyor kolikülüsde sonlanır. *Intermediate acustic stria* bilateral trapezoid cisimde, süperior lateral olivde ve oliva bölgesinde sonlanır. *Dorsal acustic stria* ise lateral lemniskus ve inferiyor kolikülusun santral nükleusunda sonlanır (13).



**Resim 3:** Santral işitme yolları. (Human Anatomy E.N. Marieb ve J. Mallatt, 2. baskıdan alınmıştır).

### 2.2.2. Süperiyor Oliver Kompleks ve Olivo-koklear Demet:

Süperiyor oliver kompleks (SOK) ponsun gri cevherinin hemen arkasında yer alır. Süperiyor olivin mediyal nükleusu, süperiyor olivin lateral nükleusu, trapezoid cismin mediyal nükleusu ve perioliver nükleusu olmak üzere birkaç nükleusdan oluşmuştur. SOK lateral lemnisküs ve inferior kolikulusa çıkan, lifler gönderirken inen lifleri ise Corti organı iç ve dış titreşim tüylü hücrelerine ulaşır (9,13).

Bu kompleks çaprazlaşan olivo-koklear bant ile kendine gelen tüm sinir ve tek fibril akımını inhibe eder, uyarının şiddetini düşürerek gürültüye karşı tolerans sağlar, insanı stapes reflexi dışında gürültüden koruyan ikinci mekanizma budur (14).

### **2.2.3. Lateral Lemniskus:**

Koklear nkleusları ve SOK'u inferior kolikülusa bağlayan beyin sapının, yan tarafında bulunan en önemli çıkan yoldur (13). Ventral dorzal ve intermediate olmak üzere üç demetten oluşur. Kokleadan çıkan pes frekanslar, dorzal nükeusa gelirken tiz frekanslar ventral nükleusa ulaşır (13,14).

### **2.2.4. İferiyor Kolikülus:**

Mezensefalonda bulunan inferiyor kolikülus iki taraflıdır. Çıkan lifler için belli başlı ara merkez olan inferiyor kolikülus akustik bilgileri hazırlar. Santral, eksternal ve dorsal olmak üzere üç hücre grubundan oluşur. Başlıca projeksiyonu medial genikulat cisimciğedir.

### **2.2.5. Medial Genikulat Cisim:**

Anteriyor, medyal ve dorzal olarak üç parçada incelenen medial genikulat cisim, inferiyor kolikülus ile işitsel korteks arasında bir ara merkezdir. Lateral genikulat cismin medyalinde talamusta yerleşmiştir.

### **2.2.6. İşitsel Korteks:**

Primer işitme korteksi ve ilişkili sahalar olmak üzere iki kısımda incelenir. Primer işitme korteksi Brodman'ın 41 ve 42. sahalarıdır. Temporal lobun üst kısmına yerleşmiş olan, primer işitme korteksi ilişkili sahalarla frontal ve temporo parietal bölgelere bağlanır (9,13).

## **2.3. İşitme Fiziolojisi:**

İşitme aurikulanın topladığı ses enerjisinin, kulağın çeşitli bölgelerinde değişikliklere uğratıldıktan sonra; aksiyon potansiyelleri halinde beyne gönderilip, ses halinde algılanması olayıdır. Dış, orta, iç kulak merkezi işitme yolları ve işitme merkezi işitme sistemini oluşturur (9).

İşitme organı fonksiyonel olarak iletim aygıtı ve persepsiyon aygıtı olarak iki kısımda incelenir. İletim aygıtı dış ve orta kulaktan, persepsiyon aygıtı iç kulak, koklear sinir, santral işitme yolları ve işitsel korteksten oluşur (10).

İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgaları atmosferden korti organına iletilmelidir. Bu mekanik bir olaydır ve bizzat kendi enerjisi ile sağlanır. İkinci aşamada korti organında ses enerjisi elektriksel enerjiye dönüştürülür. Üçüncü aşamada titreşim

tüylerde oluşan elektrik enerjisi ilgili sinir liflerini uyarır bu şekilde elektriksel enerji korti organında kodlanmış olur. Son aşamada tek tek gelen bu sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür (15).

İşitme, ses dalgalarının dış kulak yoluna girmesi ile başlar; buradan orta kulak yolu ile korti organına iletim olur, bu olay hava ortamında olduğundan hava yolu ile iletim denir. Bunun yanında, kafa kemikleri ile de korti organına ses iletimi olur buna ise kemik yolu denir. Normal bir insanda hava yolu ile iletim kemik yolu ile iletimden daha fazladır (9).

### **2.3.1. Dış Kulak Yolu Fizyolojisi:**

Kulak kepçesi çevredeki sesleri toplar ve yönlendirirken konka megafon görevi yaparak, ses dalgalarını dış kulak yolu girişinde yoğunlaştırır. Bu şekilde ses dalgaları yaklaşık olarak 6 dB kadar şiddetlendirilmektedir. Dış kulak yolu girişi ve yolun kendisi akustik rezonatör olarak görev almaktadır. Sesin, atmosferde iletimi ile karşılaştırıldığında yetişkin bir insanda dış kulak yolunda sesin şiddetinin arttığı ve bu artışın 1000-8000 Hz frekanslarında olduğu hesaplanmıştır. En fazla artış, 3500-4000 Hz frekans aralığında olmaktadır. 3500 Hz için bu artış 15-20 dB kadardır. Dış kulak yolunun bir diğer görevi de, havayı vücut sıcaklığına getirmektir (9).

### **2.3.2. Orta Kulak Fizyolojisi:**

Orta kulak, sesi hava ortamından sıvı ortama iletmektedir. Ses dalgaları ortam değiştirirken hava ile perilyf arasındaki rezistans farkından dolayı yaklaşık olarak 30 dB kayba uğrar. Orta kulağın asıl görevi, iletim yanında bu kaybı da karşılamaktır (9).

Orta kulak; sesin şiddetini kulak zarının yükseltici etkisi, kemikçik sisteminin yükseltici etkisi, kulak zarı ve stapes yüzeyinin büyüklük farkının etkisi gibi mekanizmalarla artırır (9).

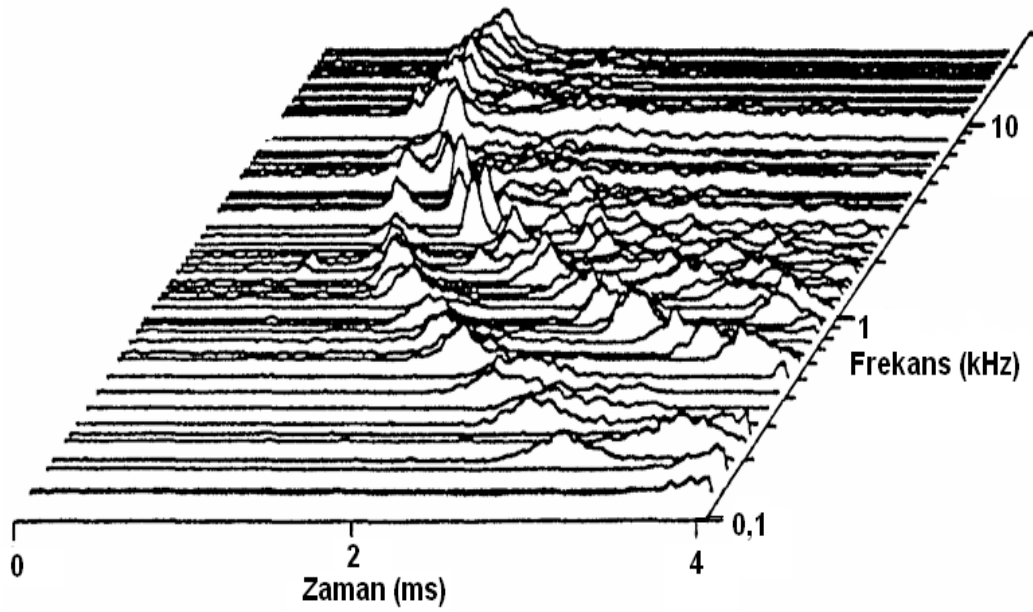
Kulak zarı, ses alıcısı ve taşıyıcısıdır. Titreşim için kemik anulus ve manibrium mallei olmak üzere iki sabit noktası vardır. Kemiğe sıkıca yapışan kulak zarı annulusta titreşmez; ancak ince olan orta kısımda titreşir. Bu şekilde ses enerjisi kısmen hareketli olan manibriumla artarak geçer bu sayede dış kulak yoluna gelen ses, kemikçiklere artırılarak geçmektedir. Kemik zincirin manivelasını, malleus başı ve lentiküler çıkıntı arasındaki eklem oluşturmaktadır. Buradaki yükseltici etki umbo ile procesus brevis arasındaki doğrunun, incusun uzun koluna oranından kaynaklanır ve 1,3/1 olarak hesaplanmıştır. Bu da yaklaşık olarak 2,5 dB' lik bir artış demektir (9,10).

Amplifikasyon sürecinde, orta kulağın en önemli artırıcı etkisi hidrolik sistemden kaynaklanmaktadır. Kulak zarı titreşen yüzeyi 55 mm<sup>2</sup> iken stapes tabanı 3,2-3,5 mm<sup>2</sup> kadardır, bunların birbirine oranı 17/1 olup, 25 dB'lik bir artış sağlar (9).

Orta kulak kas yapılarının, işitme fonksiyonunda rolü halen tam olarak anlaşılmasa da m. tensor Timpani ve m. stapedius kasılarak şiddetli sesleri söndürmekte ve iç kulak, yapılarını şiddetli seslerin zararlı etkilerinden korumaktadır. Orta kulak sesleri asıl olarak lineer bir şekilde iç kulağa iletir; bunun anlamı gelen ses şiddeti arttıkça iletilen ses şiddetin artmasıdır. Bu durum düşük frekanslarda, kulak zarının düzenli titreşebilmesinden kaynaklanır; ancak yüksek frekanslarda kulak zarı titreşimleri, düzensiz bir hal alır geçiş ise nonlineer olur ve şiddet yükselmesi ile paralel olmayan bir geçiş yaşanır (16).

### **2.3.3. İç Kulak Fizyolojisi:**

Kemikçik zinciri, geçen ses dalgaları iç kulağa oval pencere yolu ile geçer. Zar ve kemikçik zinciri ile oval pencereye gelen enerji, hava yolu ile gelen enerjiden, hem hızlı iletilmesi hemde daha önce bahsedilen mekanizmalarla amplifiye edilmesinden dolayı oval pencerede; hem bir faz farkı meydana gelir, hemde kemikçik zincir ile gelen enerji daha fazladır. Bu faz farkı ile perilenfe geçen ses dalgaları perilenfi hareketlendirir ve baziler membranda titreşimler meydana gelir (9,10). Titreşimler bazal turdan, apikal tura kadar uzanır; bu harekete gezinen dalga (Travelling Wave) adı verilmiştir (15,17). (Resim 4)



**Resim 4:** Von Bekesy'nin gezinen dalga teorisi. (Kiang 1975).

Bazal turda baziler membran, hem en dar hem en gergin haldedir; apikale doğru gidildikçe genişlik artar gerginlik azalır. Bu fark nedeni ile dalgalar apikale doğru gezinen dalga şeklinde yayılır. Bekesy'nin ortaya koyduğu bir diğer nokta da bazal membran amplitüdlerinin her yerde aynı olmamasıdır. Yüksek frekanslar için bazal turda amplitüd en yüksek iken düşük frekanslarda apikal turda en yüksektir; bunun anlamı yüksek frekanslı seslerde dalga bazal turda kalırken düşük frekanslarda apikal tura kadar ulaşır. Orta kulakta iletim mekanizmaları lineer olarak çalışırken, baziler membranda nonlineerdir; yani dalga amplitüdüleri şiddet artmasına paralel değildir. Bu özellik yüksek frekanslarda daha belirgindir (16).

Baziler membran dalgaları, titreşim tüylü hücre steryosilyalarında harekete neden olur ve bu hareketlerde iyon kanallarında açılma ya da kapanmaya neden olurlar. Titreşim tüylü hücrelerde negatif elektrik yükü varken, endolenfde +80 mV'luk bir endolenfatik potansiyel vardır. Titreşim tüylü hücrelerin yükü farklıdır. İç titreşim tüylü hücrelerde -45 mV iken, dış titreşim tüylü hücrelerde -70 mV'dir. Bu yük farkı nedeni ile hücre içine  $K^+$  iyonu akışı olur, bu da membranda depolarizasyona neden olur. Sonuçta baziller membrandaki mekanik enerji elektrik enerjisine dönüşür ve aferent sinir liflerine iletilir. Koklea, frekans ve şiddet olarak çok geniş bir spektral yapıya sahip akustik uyarıları daha küçük bir alana indirger ve buna kokleanın nonlineer özelliği denir. Sinir lifleri

ilgili oldukları titreşim tüylü hücrelerin özelliklerini aynen yansıtırlar, karakteristik frekans ve nonlineer özellikler sinir lifleri içinde aynen geçerlidir; bu durum sinir liflerindeki enerjinin korti organında kodlanması olarak tanımlanır. Ses uyarılarının taşıdıkları frekansa göre beyinde değişik yerlerde sonlanması ile sonuçlanır. Yüksek tonlar işitme merkezinin derinliklerinde sonlanırken, düşük tonlar daha yüzeysel olarak sonlanır (10,18).

## **2.4. İşitmenin Değerlendirilmesi**

### **2.4.1. Odyometri**

Her frekans için ayrı ayrı işitme eşiğini gösteren bir grafikdir. İşitme eşiği herhangi bir frekansta verilen saf seslerin işitildiği en düşük ses şiddeti seviyesidir. Burada incelenen, frekanslar insan kulağının işitebildiği tüm frekansları (20-20000 Hz) kapsamaz. Konuşmanın anlaşılması için önemli olan 125-8000 Hz arası frekanslar incelenir.

Ölçümler genellikle kulaklık ile ses geçirmeyen özel kabinlerde yapılır. Sağ kulak eşikleri 'o' sol kulak eşikleri 'x' işareti ile belirtilir. Kulaklık olarak hava yolu ölçümlerinde ya kulak dışına yerleştirilen, headphone ya da dış kulak yolu içine yerleştirilen, insert earphone kullanılır. Kulaklar arası istenmeyen ses transferi anlamına gelen crossover olarak da bilinen interaural attenuasyon earphone ile engellenir. Bu geçiş kemik yolunda 0 dB iken headphone kulaklar için 40-60 dB, insert earphonelar için 55-70 dB dir. Test edilmeyen kulağa, test edilen kulağa verilen sesin ulaşmasını engellemek için gürültü verilmesine maskeleyme denir. İnteraural attenuasyonu engellemek için maskeleymede yapılmalıdır. SNİK'lerde hava kemik yolu eşikleri birbirine eşit ya da  $\pm 10$  dB yakınlıktadır. İletim tipi işitme kayıplarında ise kemik yolu eşikleri normalken hava yolu bunun en az 10 dB altındadır.

Eşikler ölçülürken, uyarı azalan ya da artan şekilde verilir. Her iki teknikte de hasta sesi duyunca 10 dB düşülerek ya da duymazsa 5 dB arttırılarak yapılan, Bracketing teknik uygulanır (19).

### **2.4.2. Timpanometri**

Sesin düşük frekansta (226Hz) ve 85 dB SPL ses basıncı seviyesinde bir prob ile kulak kanalına verilerek değişik basınç seviyelerinde, kulak zarından geri yansıyan enerji miktarının ölçüldüğü bir testtir. Kulak kanalı basıncı orta kulak basıncına eşit olduğunda kulak zarı kompliyansı en yüksek durumdadır ve gelen enerjiyi yansıtmak yerine çoğunu absorbe ederek en fazla alacak durumdadır. Basınçlar eşitlenince akustik



enerjinin çoğu orta kulağa geçer ve timpanogramda timpanometrik zirve oluşur. Östaki fonksiyonları normal ise zirve '0' daPa civarında oluşur.

#### **2.4.3. Akustik Refleks Ölçümü**

Odyolojik olarak hasta değerlendirilirken en önemli testlerden biriside akustik refleks ölçümüdür. Akustik refleks gürültüye karşı kulağı korumak için stapes kasının kasılması durumudur. Uyarın şiddetine bağlı olarak beyin sapında VII. ve VIII. sinirlerin oluşturduğu refleks arkı yolu ile stapes kası kasılır. Bu ark VIII. kraniyal sinir, ventral koklear nükleus, trapezoid cisim, fasyal motor nükleus, yedinci kraniyal sinir ve stapes kası tarafından oluşturulur. Bu test ile orta kulak sisteminin ve alt beyin sapından geçen nöral refleks arkının bütünlüğü hakkında bilgi elde edilir.

#### **2.4.4. Otoakustik Emisyon:**

Kemp tarafından normale yakın işitmenin varlığında kendiliğinden veya sesli uyarana yanıt olarak ortaya çıkan, kokleada bir tür akustik enerjinin varlığı bildirilmiş ve buna otoakustik emisyon (OAE) adı verilmiştir (20). Dış kulak yoluna yerleştirilen mikrofonlarla tespit edilebilen bu akustik enerji prenöral bir olay olup, stapes tabanı ile aferent koklear sinir liflerinin sinapsları arasında meydana gelir. Dış tüylü hücrelerin titreşimi ile kokleadan kaynaklanan bir uyarın oluşmakta ve bu uyarın sırası ile stapes tabanına, kemikçiklere ve zar yolu ile dış kulak yoluna geçmekte ve buradan da kayıt edilebilmektedir (21).

Spontan OAE (SOAE) ve uyarılmış OAE (UOAE) olmak üzere iki tip OAE'den bahsedilir. Uyarınlara göre yapılan bu sınıflama otoakustik emisyonların şu ana kadar yapılmış en sık kullanılan sınıflamasıdır (22). SOAE'ler, uyarın olmaksızın dış kulak yolundan kayıt edilen emisyonlardır. Emisyonları kaydederken uyarın göndermekte bir diğer seçenektir. Bu yolla kayıt edilenlere ise UOAE denir. Uyarının tipine göre üçe ayrılırlar. Kısa süreli akustik uyarılardan sonra kayıt ediliyorsa geçici uyarılmış otoakustik emisyonlar (GUOAE), iki saf ses ile elde ediliyorsa distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (DÜOAE), tek bir saf ses uyarını sonrası kayıt ediliyorsa stimulus frekans otoakustik emisyonlar (SFOAE) denir.

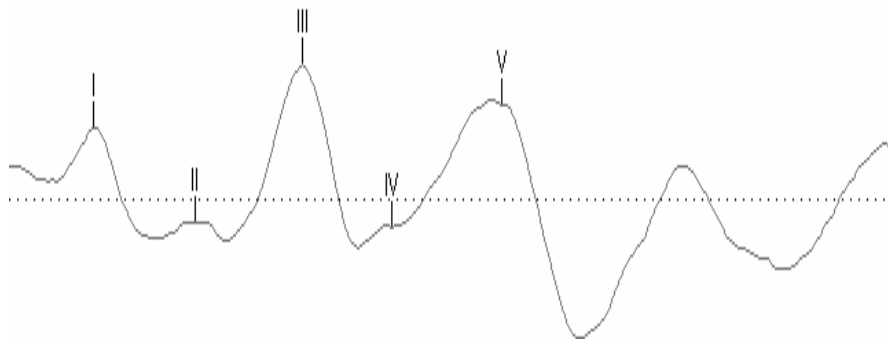
Normal koklear fonksiyonlara sahip kulakların hemen hemen tamamında mevcut olan GUOAE'ler; Kemp'in tanımladığı orijinal emisyonlardır. Klik gibi kısa süreli akustik uyarını takiben oluşurlar. Geçici uyarınlar kullanılır ve uyarından 4-20 ms sonra kaydedilirler (20).

Normal işitmesi olan insanların yaklaşık %90'ında saptanan DÜOAE; f1 ve f2 frekansında, L1 ve L2 şiddetinde iki ayrı saf ses kokleaya aynı anda verilerek elde edilirler (23). 40 dB'den daha fazla SNİK olan hastalarda da saptanabilirler (22). 500-8000 Hz arasında güvenilir olarak kaydedilen ve frekans spesifik ölçüm sağlayan DÜOAE'ler ototoksik ilaçlar, akustik travma gibi iç kulağı zedeleyen durumlarda diğer otoakustik emisyon türlerine göre daha geç ve daha zor etkilenirler (24).

SFOAE'de pür ton uyarılar verilerek koklea uyarılır bu nedenle frekans spesifik; ancak klinik kullanımları yoktur.

#### 2.4.5. Beyinsapı Odyometrisi

İşitsel beyinsapı cevapları (ABR), kulağın ses ile uyarılması ile beyinde oluşan elektriksel dalgaları ölçen kompüterize işitme testidir. İşitsel uyarılmış beyin sapı cevapları ses tarafından aktive olmuş, işitsel sistemden kaydedilen elektrofizyolojik dalga kayıtlardır (Resim 5). Günümüzde işitme eşiklerinin belirlenmesinde ve işitme olayında periferden santrale kadar uzanan yol boyunca oluşan patolojilerin belirlenmesinde en objektif yöntemdir. Periferik işitme siniri ve intrakranial beyin sapına kadar olan liflerde bu bölgede bulunur. İşitsel klik uyararı takiben 1–12 ms sonra ABR dalgaları oluşmaya başlar.



**Resim 5:** Klik ABR'de oluşan dalgalar.

Koklear sinirin distalinden işitme korteksine kadar santral işitme yollarından 7 adet dalga formu oluşur. Dalgaların köken aldıkları lokalizasyonlar:

1. Dalga: Sekizinci sinir distali
2. Dalga: Koklear nükleus
3. Dalga: Superior oliver kompleks

4. Dalga: Lateral lemniscus
5. Dalga: İnferyor kolikulus
6. Dalga: Medial genikulat ganglion
7. Dalga: İşitsel korteks

ABR'de en sık kullanılan uyaran klik uyarandır. Kare ya da dikdörtgen şeklinde 0,1' ms süreli uyaran şeklidir. En çok kullanılan klik alternan klik olup, alternan klikte artefaktların bir bölümü elimine olur. Klik stimulusunda çok geniş frekans spektrumu olduğundan iç kulağa erişen klik kokleayı tabandan tepeye kadar tüm baziler membran boyunca tarar ve işitsel yoldaki tüm nöronlar senkronize şekilde uyarılmış olur.

İşitme kayıplarının teşhisinde ve tiplerinin belirlenmesinde ABR klinik olarak geniş bir uygulama alanına sahiptir.

ABR Endikasyonları:

1- Yeni doğan ve infantlar, koopere olmayan çocuklar, mental retarde hastalar, adli vakalarda simülasyon yapılması gibi test güçlüğü olan vakalar.

2- Organik Patolojiler:

- a- Akustik nörinoma
- b- Beyin sapı patolojileri
- c- Multipl skleroz

3- Kafa travmaları, koma ve beyin ölümünün değerlendirilmesi.

4- İşitme cihazı uygulamalarının değerlendirilmesi.

5- Cerrahi monitorizasyonda: İşitmenin risk altında olduğu durumlarda intraoperatif sinir takibinde ABR kullanılabilir.

## **2.5. İşitme Kaybı ve Sınıflandırılması**

İşitme kaybı pek çok şekilde sınıflandırılabilir. Farklı alanlardaki uzmanlar farklı sınıflandırma şekillerini kullanmaktadırlar. En büyük görüş ayrılığına fizyolojik yaklaşımı olanlar ile eğitim yaklaşımına sahip olanlar arasında rastlanmaktadır. Konuya fizyolojik yönden bakanlar, ölçülebilir işitme azlığını değerlendirirken, eğitim yaklaşımını benimseyenler çocuğun konuşma ve dil geliştirme yeteneğinin etkilenip etkilenmemesi ya da ne derecede etkileneceği ile ilgilenmektedirler. Eğitim uzmanları işitme kaybı ile dil gelişiminde gecikme arasında yakın ilişki olması nedeni ile konuşma dilindeki yeterliliğe göre sınıflandırma yapmaktadırlar. İşitme azlığı olmasına rağmen eğitim ve cihaz yardımı ile ana dilini ve konuşma becerilerini iletişimlerini normal seviyede sağlayacak kadar geliştirebilen

bireyler ağır işiten, bunları hiç kazanamamış sesli iletişim sağlayamayan kişilere ise işitmeyen terimini kullanmaktadırlar. Bu alandaki uzmanların yaptıkları diğer bir sınıflandırma ise işitme kaybının oluş zamanına göre yapılmaktadır. Buna göre işitme kaybı Prelingual, Perlingual, Postlingual olarak sınıflandırılır. Prelingual terimi anadilin öğrenilmesinden önce meydana gelen işitme kayıplarını ifade eder. Eğer dil henüz öğrenilirken işitme kaybı olmuşsa Perlingual terimi kullanılır. Dil gelişimi genellikle 2-6 yaşları arasında olduğundan bu tip işitme kayıpları da bu yaşlar arasındadır. Eğer işitme kaybı ana dil öğrenildikten sonra meydana gelmiş ise Postlingual olarak adlandırılır (1,25).

İşitme fizyolojisinde, sesin iletiliş biçimi göz önüne alınırsa bu mekanizma içerisinde oval pencere dahil dış ve orta kulak bölümü iletim yolları olarak adlandırılır. Bu bölümlerden bir ya da birkaçında herhangi bir nedenden dolayı iletimi engelleyen bir durum olursa iletim tipi işitme kaybından (İTİK) bahsedilir. İşitmede duyu sinirsel yollar koklea, koklear sinir ve işitme merkezine kadar olan bölümden oluşmaktadır. SNİK buradaki herhangi bir sorun sonucu olan işitme kayıplarını ifade eder. Hem iletim yollarında hem duyu sinirsel yollarda sorun varsa birleşik tip işitme kayıplarından bahsedilir. İTİK ile SNİK arasında bazı klinik farklılıklar vardır. SNİK'te tedavi pek mümkün olmamaktadır. Kişinin işitmesi düzeltilememekte; ancak bazı yardımcı cihazlar ve eğitim ile kişinin iletişim becerileri kısmen artırılabilir. İTİK tedavi edilebilmekte kişinin işitme yeteneği tıbbi olarak artırılabilir (1).

Odyometre özel frekanslarda, işitme uyaranları meydana getiren elektronik bir cihazdır. Ayrı ayrı frekanslarda değişik şiddetlerde sesler meydana getirerek her frekans için işitme eşiğinin belirlenmesini sağlar. Burada her iki kulağın işitme fonksiyonu hava iletimi ve kemik iletimiyle kontrol edilir. Konvansiyonel odyometrede 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000 Hz frekansında sesler ile ayrı ayrı ölçümler yapılır. Odyometride elde edilen saf ses eşik ortalamalarına göre işitme kaybı sınıflandırılması tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** American Speech and Hearing Association (ASHA) kriterlerine göre belirlenen işitme kaybı dereceleri.

<http://www.asha.org/public/hearing/disorders/types.htm> adresinden alınmıştır (erişim tarihi: 20.11.2009).

İşitme Kaybı Aralığı	İşitme Kaybı Derecesi
-10-15 dB HL	Normal İşitme
16-25 dB HL	Çok Hafif Derecede
26-40 dB HL	Hafif Derecede
41-55 dB HL	Orta Derecede
56-70 dB HL	Orta-İleri Derecede
71-90 dB HL	İleri Derecede
91 dB HL ve üzeri	Çok İleri Derecede

Yine işitme kaybı patolojinin oluş zamanına göre prenatal, perinatal ya da postnatal olarak sınıflandırılabilir. Prenatal işitme kayıpları annenin hamileliği sırasında olan sorunlar nedeni ile olmakta iken, perinatal işitme kayıpları doğum sırasında gerçekleşen sorunlara bağlı olmaktadır. Erken doğum, uzayan doğum, gebelik toksemisi, kan uyuşmazlığı, travma ve anoksi bunlar arasında sayılabilir. Postnatal işitme kayıpları ise doğumdan sonra ortaya çıkan sorunlar nedeni ile olmaktadır (1).

İşitme kayıpları; ayrıca genetik ve çevresel kökenli olarak da sınıflandırılabilir. Gürültüye maruz kalma başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar, travmalar vs. çevresel işitme azlığına örnek olarak verilebilir. Genetik temelli işitme kayıpları ise sendromik ve nonsendromik olarak ikiye ayrılır. Eğer işitme kaybından başka sorun yoksa nonsendromik olarak adlandırılırken işitme kaybına çeşitli patolojiler eşlik ediyorsa sendromik işitme kaybından bahsedilir. Tablo 2’de işitme kaybının değişik açılardan sınıflandırılması özetlenmektedir.

**Tablo 2:** İşitime kaybının değişik açılardan sınıflandırılması. (Bıyıklı 2006'dan uyarlanmıştır.)

KRİTER	ÖZELLİK
<b>Klinik Tip</b>	
Sensörinöral	İç kulaktaki bir lezyon nedeniyle görülür .
İletim	Dış kulaktaki bir lezyon nedeniyle görülür.
Bileşik	Her ikisi birlikte görülür.
<b>Başlangıç</b>	
Konjenital	Doğuşta var olan sağırılık.
Erken Başlangıç	Bebeklik döneminde ortaya çıkan sağırılık .
Geç Başlangıç	Ergenlik döneminde ortaya çıkan sağırılık.
<b>Evre</b>	
Prenatal	Hamilelik öncesindeki faktörler.
Perinatal	Hamilelik sırasındaki faktörler.
Postnatal	Hamilelik sonrasındaki faktörler.
<b>Genetik Fenotip</b>	
Sendromik	Başka hastalıklarla birlikte olan.
Sendromik Olmayan	Sadece İşitme Kaybı olan.
<b>Kalıtım Şekli</b>	
Otozomal Resesif	Sağırılığın % 80'inden sorumlu .
Otozomal Dominant	Sağırılığın %10-20'den sorumlu .
X'e bağlı	Sağırılığın %1-2'sinden sorumlu.
Mitokondriyal	Sağırılığın %1-20'sinden sorumlu.
<b>Lisan Gelişimi</b>	
Prelingual	Dil gelişiminden önce ortaya çıkan sağırılık.
Perlingual	Dil gelişimi sırasında oluşan sağırılık.
Postlingual	Dil gelişimi tamamlandıktan sonra ortaya çıkan sağırılık.

## 2.6. Eser Elementler

Günde 100 mg'dan daha az miktarda gerekli olan ve dokularda  $\mu\text{g}/\text{kg}$  düzeylerinde bulunan elementlere eser element denir. Demir, bakır, çinko, kobalt, mangan, krom, molibden, selenyum, flor ve iyot eser elementlerdir. Eğer günde 100  $\mu\text{g}$  kadar gerekli ise ve dokularda  $\mu\text{g}/\text{kg}$  düzeylerinde bulunuyorsa ultra eser elementlerden bahsedilir. Arsenik, brom, kadmiyum, kurşun, lityum, nikel, silisyum, kalay, vanadyum, ve stronsiyum bu grupta yer alır (26).

Onbeş eser element hayvan çalışmalarında esansiyel olarak tanımlanmıştır. Bunlar demir, çinko, bakır, krom, selenyum, iyot, flor, mangan, molibden, kobalt, nikel, kalay, silikon, vanadyum ve arseniktir. İnsanlarda ise sadece ilk onunun esansiyel besin olduğuna dair kanıt vardır. Eser elementlerin biyokimyasal fonksiyonları tam olarak aydınlatılmamıştır. Çoğunun bazı enzimler için prostetik grup veya kofaktör olarak fonksiyon gördükleri düşünülmektedir (27).

### 2.6.1. Selenyum

Selenyum, doğada yaygın olarak bulunan bir elementtir. İnsan biyolojik sistemindeki eser elementlerden olan selenyum gastrointestinal sistemde en çok duodenumdan emilir. Plazmada düşük dansiteli  $\beta$  lipoprotein  $\alpha 1 \alpha 2$  globulinler ile taşınır. Böbrekler en önemli atılım yolunu oluşturur.

Selenyumun biyokimyası tam olarak ifade edilemese de bitkilerde selenometionin, hayvanlarda ise selenosistein formundadır. Dört selenyum atomu kovalent olarak Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzimindeki sistein'e bağlıdır. GSH-Px E vitamini ile sinerjistik çalışan antioksidan bir enzimdir. Molekül başına bir selenyum atomu ihtiva eden ikinci bir enzimde tip 1 iyodotyronin deiyodinaz'dır. Bu selenyum metalloenzimi T4'ün T3'e dönüşmesi reaksiyonunu katalizler. Selenyum ayrıca Tiyoredoksin redüktaz enziminin yapısında da bulunur.

Deniz ürünleri ve tahıllarda yüksek konsantrasyonlarda bulunan selenyum, ette nispeten düşük konsantrasyonlarda bulunur. Selenyumun besin zincirine katılması özellikle bitkiler yolu ile olur. Bitkisel kaynaklı besinlerdeki selenyum miktarı değişkenlik gösterirken, memeliler ve kanatlılar için esansiyel olduğundan hayvansal kaynaklı besinlerdeki selenyum miktarı değişkenlik göstermez. Selenyum en çok tahıl, yumurta, sebze ve etlerde bulunur. Dünyanın farklı bölgelerinde selenyum miktarları

değişiklik göstermektedir. Bu durumda dünyanın değişik bölgelerindeki insanlarda özellikle pediatrik yaş grubunda çok değişik selenyum düzeyleri bildirilmiştir (28).

Bazı bölgedeki erişkin selenyum değerleri diğer bölgelerdeki pediatrik değerlerden bile daha az olabilmektedir. Bu durum doğada selenyumun değişik yerlerde değişik konsantrasyonlarda bulunması ile açıklanabilir.

Normal bir erişkin vücudunda ortalama olarak 13-20 mg selenyum bulunur. Bu değerlerin % 91.7'si organlarda bulunur. Böbrek, karaciğer, dalak, pankreas, testis, kalp, bağırsaklar, akciğer ve beyinde en yüksek değerlerde saptanmıştır (5).

Ülkemizden bir endemik guatr bölgesinde yapılan bir çalışmada, 6-12 yaş arası guatru olan çocuklarda ortalama selenyum düzeyi  $30,84 \pm 23,04$   $\mu\text{g/l}$  guatru olmayan çocuklarda ise  $39,10 \pm 23,04$   $\mu\text{g/l}$  olarak rapor edilmiştir. Türkiye'de selenyum, yetersizliği olduğu bildirilmiştir (29).

Göçmen ve ark. (30) yaptığı bir çalışmada zamanında, yeni doğanlarda, kan selenyum düzeyleri ortalama  $34,53 \pm 8,44$   $\mu\text{g/l}$  iken, annelerinininki ise  $39,6 \pm 10,9$   $\mu\text{g/L}$  olarak bulunmuştur.

Kan düzeyi 41-158  $\mu\text{g/l}$  arasında bildirilen, selenyum için ülkemizde Yalçın ve ark. (31) yaptıkları bir çalışmada sağlıklı erişkinler için ortalama  $74,29 \pm 14,05$   $\mu\text{g/l}$  olarak bildirilmiştir.

Selenyumun günlük alınması gereken miktarı 0,87  $\mu\text{g/kg}$  olarak bildirilse de gereken miktarlar yaş ve cinsiyete göre değişmektedir (32).

Selenyumun antioksidan savunma mekanizmasındaki etkileri, ilk olarak Malmgren ve ark. (33) yaptıkları bir çalışmada aspirin ve besin intoleransı görülen, astımlı hastaların tam kan Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) enzim aktivitelerinin azaldığını göstermeleri ile anlaşılmıştır.

GSH-Px enzimi kokleayı reaktif oksijen partiküllerinin (ROP) hasar verici etkilerine karşı koruyan antioksidan savunma mekanizmalarındandır. Selenyum, bu enzimin iç yapısında olduğu için bu eser elementin az alımı ve eksikliği GSH-Px aktivitesini azaltabilir, koklear antioksidan savunma mekanizmaları bozulabilir ve başta işitme azlığı ve tinnitus olmak üzere çeşitli koklear hastalıklar meydana gelebilir.

Selenyum civa, kadmiyum, gümüş vb. metal zehirlenmelerinden organizmayı metalselenid kompleksleri oluşturarak korumaktadır. Selenyum'un kadmiyumun oluşturduğu testiküler zedelenmeyi azalttığı, ratlarda kurşunun toksik etkilerinin



antagonize ettiği, piliçlerde fazla miktarda bakır alınmasının selenyum eksikliği belirtilerine neden olduğu bildirilmiştir (34).

Selenyumun gerek viral gerek kimyasal olarak, indüklenmiş tümörlerde antikanserojen etkisi incelenmiş ve yeterli dozda selenyum verildiği sürece tümör gelişiminin önlenmediği ya da geciktirildiği bildirilmiştir (35).

Son yıllarda selenyum eksikliğinin, aterosklerotik hastalıklara neden olabileceğini gösteren çalışmalar da vardır. Koroner kalp hastalarında, selenyum düzeylerinin düşük olduğu gibi hastalık progresyonu ile de ilişkili bulunmuştur (31).

İnfanlarda da selenyum eksikliği bulguları tanımlanmıştır. Buna göre selenyum, eksikliğinde erken dönemde gelişme geriliği, alopesi ve pseudo albinizm gelişebildiği gibi bu bulgular selenyum tedavisine yanıt vermektedir (8).

Vücutta ki selenyum düzeyini optimal değerlendirecek tek bir test olmasada; serum selenyum düzeyleri yakın dönem selenyum alımının iyi bir belirteçidir. İdrar selenyumunu alım ile değişirken çok yüksek miktarlarda alınırsa gaz formu solunum ile atılabilir (36).

Selenyum eksikliği durumlarında, iskelet kası dejenerasyonu ve endemik kardiyomyopatiye bildirilmiştir. Keshan hastalığı selenyum eksikliğine bağlı olarak Çin'in bazı bölgelerinde görülen ve kardiyomyopatiye yol açan patoloji olarak bilinmektedir. Çocukları ve doğurganlık yaşındaki kadınları etkileyen endemik bir hastalık olup, anormal elektrokardiyogram, kardiyak genişleme, kardiyojenik şok ve daha sonra konjestif kalp yetmezliğine neden olur. Selenyum saç ve serumda düşük düzeylerde saptanmaktadır. Hastalık selenyum takviyesi ile kontrol altına alınabilmektedir. Çin'de görülen selenyum eksikliği ile ilişkili diğer hastalık Keshan-Back olarak adlandırılmaktadır. Burada adolesan ve preadolesan dönem hastalarda kıkırdak harabiyeti ve osteoartrit görülmektedir (37).

Uzun dönem total parenteral beslenme durumlarında da selenyum eksikliği gelişebilir. Böyle hastalarda selenyum düzeyinide kontrol ederek selenyum desteği yapılmalıdır (8).

### **2.6.2. Bakır**

Metalloenzimlerin yapısında bulunan bakır, insan metabolizmasında biyokatalizör olarak pek çok işleve sahiptir. Sitokrom C oksidaz, dopamin B hidroksilaz, ürat oksidaz, süperoksit dismutaz, tirozinaz, lizil oksidaz, amin oksidaz ve askorbik asit oksidaz bilinen bakır metalloenzimlerinin başlıcalarıdır. Demir emilimi ve

hemoglobin sentezi için bakır gerekmektedir. Depo şeklindeki Ferro (Fe<sup>++</sup>) iyonlarının plazmada transferin proteinine bağlanabilmesi için Ferrik (Fe<sup>+++</sup>) şekline geçmesi gerekmektedir. Seruloplazmin bakır taşıyan koproproteinlerden biridir. Bu oksidasyonu sağlayan ferooksidaz aktivitesine sahiptir. Bakır içeren enzimler büyüme, üreme, hematopoez, kemik sentezi, myelinizasyon, bağ dokusu sentezi ve keratinizasyon için gereklidir. Dolayısıyla vücutta bakır eksikliği durumlarında bu işlevlerden bir ya da bir kaçında bozulma olabilir.

Gastrointestinal sistemde, bakır mide ve barsakların üst kısmından ortalama % 40 (30-60) oranında emilmektedir. Bakır aktif transportla ya da hücre içinde proteinlere gevşek şekilde bağlanarak barsağın seröz yüzünden emilir. Taze bitkiler ve aminoasitler bakır emilimini arttırırken kalsiyum, çinko, kadmiyum, molibden, askorbik asit ve fitik asit azaltır. Diyetdeki aminoasitler ile kompleks yapan bakırın yarısı absorbe olur. Bakırın % 95'i plazmada α<sub>2</sub> globulin, seruloplazmin ve ferooksidaz aktivitesine sahip oksidaz ile bağlanır. Bakır plazmada albumine de zayıf olarak bağlanmıştır.

Günlük alınan bakırın yaklaşık olarak % 80'i safra ile atılır. İdrarla atılım ise yalnızca iyon şeklinde ya da aminoasitlere bağlı olarak bulunan bakırın atılması ile olur.

Erişkinlerde toplam olarak 100-120 mg bakır bulunduğu hesap edilmiştir. Karaciğer, beyin, kalp ve böbrekler en yüksek oranlarda bakır ihtiva eden organlardır. Endokrin salgı bezleri, kaslar ve kemikler ise görece düşük oranda bakır ihtiva eden organlardır. Bakır eksikliğinde hipokrom mikrositer anemi ve nötropeni gelişebilir. Her ikisinde demir preparatlarına yanıt vermezken, oral bakır ile tedavi edilebilir. Klinik olarak ise solukluk, deri ve saçlarda rengin açılması, seboreik dermatite benzer değişiklikler, büyüme geriliği, hipotoni venlerin genişlemesi, psiko-motor gerilik, görme bozuklukları, periferik sinir fonksiyonlarında bozukluklar ve koklear dejenerasyona ait bulgular saptanır (38).

Menkes Kinky Hair sendromu 'X'e bağlı geçiş gösteren infantlarda, bakır malabsorpsiyonu ile sonuçlanan bir hastalıktır. Bakır eksikliği serebral ve serebellar dejenerasyona neden olmaktadır (39).

Plazma bakır düzeyleri total parenteral nutrisyon, kortikosteroid ve ACTH kullanımı ile azalırken, oral kontraseptif kullanımı, hamilelik, enfeksiyöz ve enflematuar durumlarda artmaktadır (5).

Endokrin işlevler üzerinde de önemli etkileri olan bakırın, sürrenal katekolamin sentezinde rol oynadığı gösterilmiştir (40).

Besinlerin çoğu bakır ihtiva etse de karaciğer, böbrek, yumurta beyazı, sebzeler ve kabuklu deniz hayvanları yüksek oranda bakır ihtiva eden besinlerdir.

### 2.6.3. Çinko

Tüm bitki ve hayvanlar için esansiyel bir element olan çinko organizmada eser miktarlarda bulunur. Yaklaşık 200'den fazla metalloenzimin komponenti olan çinko, memelilerde karbonik anhidraz, süperoksit dismütaz, karboksipeptidaz A ve B, alkalen fosfataz, laktik, malik ve glutamik dehidrojenaz, aldolaz, fosfolipaz, amilaz, proteinaz ve transkripsiyon faktör 3'ün yapısında bulunur (39,41).

Çinko intrasellüler bir katyon olup, tüm vücut dokuları ve sıvılarında bulunur. Vücutta en fazla miktarda bulunan eser element olan demirden sonra ikinci sırayı alır. Vücutta total olarak 2 g çinko bulunur, bunun %50-60'ı kaslarda, %28'i kemiklerde %0.5'i kandadır. Kan çinkosunun (70-200 µgr/dl) %75-80'i eritrositlerde bulunurken lökositlerde %3, trombositlerde %1'den az bulunur (39).

Çinko emilimi duodenum ve proksimal jejunumdan olur. Fitat, lifli besinler, fosfat, kalsiyum, oksalat, bakır, inorganik demir, kalay, toprak ve kil çinko emilimini azaltırken, protein, kazein, laktat, şarap, D vitamini, D-penisilamin artırır. Çinko büyük oranda dışkı az miktarlarda da idrar ve ter ile atılır. Çinko metabolizmasında başlıca rolü karaciğer alır. Ağızdan alınan çinkonun böbrek atılımına etkisi olmasa da damardan çinko alındığında böbrekten atılımda artış olabilir (42).

Canlılarda çinkonun biyolojik önemi, çok sayıda enzimin yapısına katılması ve işlevlerini düzenlemesine bağlıdır. 1940 yılında karbonikanhidraz enziminin yapısında çinko bulunduğunun gösterilmesinden sonra günümüze kadar en az 90 enzimin çinko içerdiği ve bu elementin eksikliklerinin bu enzimlerin işlevlerinde bozulmalara neden olduğu gösterilmiştir (43).

Çinko tat ve koku duyuları üzerine de etkilidir. Turner sendromunda, pseudohipoparatiroidizmde, surrenal yetmezliğinde, termal yanıklarda, Sjögren sendromunda, gebelikte, hepatitte, karaciğer sirozunda ve penisilamin tedavisi görenlerde oluşan tat ve koku anormalliklerinin çinko ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (44).

Çinko eksikliği durumlarında canlılarda önemli belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Klinik olarak büyüme geriliği, iktiyoz, pika, tat koku duyarlığında azalma, iştih azlığı,

tinnitus, anoreksi, kişilik değişikliği, letarji, libido kaybı, hipogonadizm, konsantrasyon bozukluğu, parakeratoz, yara iyileşmesinde gecikme, hücrel bağışılıkta bozulma, fetal anomaliler, sinirlilik, ataksi, anemi, alopesi, tırnak distrofisi, fotofobi, diyare, kaşeksi ve ölüm görülebilmektedir (5,45,46).

Başlıca iyatrojenik nedenler arasında şelasyon yapıcı ajanların (penisilamin, kortikosteroidler) verilmesi ve sentetik diyet tedavileridir. Sentetik diyet tedavilerinde olduğu gibi total parenteral beslenmede de eser elementler de eksiklik olduğundan çinko dahil eser element eksikliklerinin görülmesi nadir değildir. Total parenteral beslenen hastalarda aralıklarla eser element düzeyleri kontrol edilmeli gerekiyorsa replasman yapılmalıdır. Bazı kanser türlerinde özellikle akut seyreden durumlarda çinko eksiklikleri görülebilmektedir (5).

## **2.7. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma**

### **2.7.1. Reaktif Oksijen Partikülleri**

Yapılarında çiftlenmemiş bir ya da daha fazla elektron taşıyan moleküllere serbest radikal denir. Bu moleküller başka moleküller ile çok kolay elektron alışverişine girdiklerinden oksidan moleküller ya da reaktif oksijen partikülleri (ROP) de denilmektedir. Protein, lipit, karbonhidrat ve DNA gibi oksidasyona uygun maddelerin oksidasyonunu engelleyen, geciktiren ya da hafifleten maddelere antioksidanlar bu olaya da antioksidan savunma denir. Vücutta belirli düzeylerde olan oksidasyon işlemleri yine belirli düzeylerdeki doğal antioksidanlar tarafından etkisiz hale getirilmektedir (47).

ROP'ları radikaller, radikal olmayan ve tekli oksijen olarak üç gruba ayrılabilir.

Radikaller:

Süperoksit Radikal ( $O_2^-$ )

Hidroksil Radikal ( $O H^-$ )

Alkoksil Radikal ( $LO^-$ )

Peroksil Radikal ( $LOO^-$ )

Radikal Olmayanlar:

Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ )

Lipit Hidroperoksit ( $LOOH$ )

Hipoklorik Asit ( $HOCl$ )

Tekli Oksijen ( $O_2^-$ )

Lipit radikali doymamış yağ asitlerinin alil grubundan bir hidrojen çıkarılması ile oluşur. Lipit radikalide oksijen ile reaksiyona girerse lipit peroksi radikali oluşur. Lipit peroksit radikalinde diğer lipitlerle reaksiyona girmesi ile lipit hidroperoksitler oluşur. Lipit radikaller yüksek derecede sitotoksik ürünlere de dönüşebilmektedir bunlar arasında en önemlisi Malonil Dialdehidir (MDA) (48).

Hidrojenperoksit hücrelerde bazı fizyolojik rollere sahiptir; ancak yapısında çiftlenmemiş elektron olmadığından radikal olarak sınıflanmaz. ROP süperoksit gibi radikallerle hidrojenperoksit gibi radikal olmayan maddeler için ortak kullanılan terimdir. Orbitalinde çiftlenmemiş elektron taşıyan, oksijen molekülüne süperoksit radikali denir. Normal oksijenden çok daha hızlı bir biyolojik molekül olan tekli oksijen diğer ROP arsında yer alır. Hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitleri ile doğrudan reaksiyona girerek lipit peroksitleri oluşturan tekli oksijen yapısında iki adet eşlenmemiş elektron içerir.

Memelilerde oksijenli solunum, katabolik ve anabolik reaksiyonlar gibi normal biyolojik olaylar, iskemi, hemoraji, travma, intoksikasyon, radyoaktivite, ksenobiyotik maddeler, oksidan enzimler, stres sonucu katekolamin oksidasyonu, enflamatuar hücrelerden salgılanma, metabolik hastalıklar, güneş ışını, sigara gibi oksidatif stres yapıcı durumlarda ROP oluşmaktadır.

Sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge içinde olmalıdır. Bu denge bozulup oksidanlar belirli düzeyin üzerinde oluşur veya antioksidanlar yetersiz olursa, söz konusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve enzimlerin yapılarında zararlı etkilere yol açarlar.

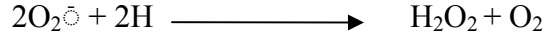
### **2.7.2. Antioksidan Savunma**

Protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen maddelere antioksidanlar denir. Antioksidan sistem bazı enzimlerden, suda ve yağda çözünen radikal tutuculardan ve metal iyonlarını bağlayan proteinlerden oluşur.

#### **2.7.2.1. Süperoksid Dismutaz (SOD)**

Süperoksidin,  $H_2O_2$ 'e dismutasyonunu katalize eden bir metalloenzim olan SOD'un insan hücrelerinde özellikle, sitozolde bulunan çinko ve bakır iyonu içeren formu ile manganez iyonu içeren mitokondriyal formu olmak üzere iki izoenzimi bulunur (49).

### Süperoksid dismutaz



Süper oksit radikallerinin dismutasyonu ile ya da direkt oluşan hidrojen peroksit ise GSH-Px ve Katalaz enzimleri aracılığı ile sonuçta su oluşturulan reaksiyonlar ile detoksifiye edilir.

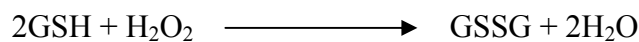
Süperoksit anyonu serbest radikallerin meydana getirdiği oksidasyon olaylarında, önemli bir tetikleyici olduğundan SOD oksidatif strese karşı primer savunma mekanizmasını oluşturmaktadır.

SOD 1938 yılında Mann ve Keilin tarafından mavi-yeşil bakır içeren protein olarak tanımlanmıştır. Daha sonra McCord ve Fridovich SOD'ı süperoksit radikalini katalitik olarak uzaklaştıran eritrosit proteini olarak tanımlamışlardır. Şu ana kadar yapılan çalışmalara rağmen SOD tarafından katalitik olarak etkilenen başka bir molekül bulunamamıştır. Bitki ve bakterilerde aerobik organizmalarda bulunan sitozolik ve mitokondrial SOD türlerinin yanı sıra değişik SOD türleri bulunmaktadır. Lizozom, çekirdek, iç ve dış mitokondrial membran aralığı ve peroksizomlar Cu/Zn-SOD içermektedirler. Aynı tepkimede rol alan bakteri, bitki ve hayvanlarda bulunan diğer SOD türü olan MnSOD ise Cu/Zn-SOD'a göre daha az kararlı bir enzimdir. Önce E.Coli'de bulunan daha sonraları bazı bitkilerde de rastlanan bir başka SOD şeklinde ise demir (Fe-SOD) bulunmaktadır.

#### 2.7.2.2. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

Doğal bir antioksidan olan Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), birçok dokuda bulunmaktadır. Lipid peroksidasyonuna karşı E vitamini ile birlikte, vücut savunmasının önemli bir kısmını oluşturur (50). Glutasyon peroksidazlar, glutasyonu tüketerek Hidrojen Peroksit ve Lipit Peroksitlerin indirgenmesini katalizleyen ve selenyum içeren enzimlerdendir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile beraber yağ asit hidroperoksitlerin, kolesterol 7 β hidroperoksitin ve çeşitli sentetik hidroperoksitlerin indirgenmesini sağlarlar. GSH-Px'lar başlıca sitozolde ve daha az oranda mitokondri matriksinde bulunup, hidrojenperoksidin suya dönüştüğü reaksiyonu katalizlerler. Bu tepkime ile glutatyounu sülfidril grubu disülfide yükseltgenir.

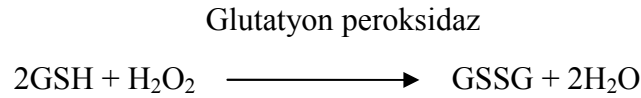
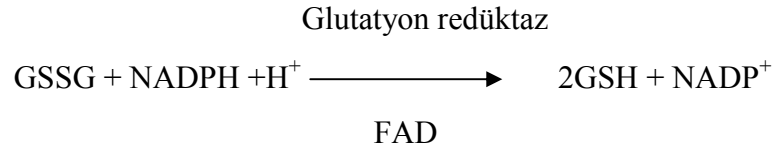
### Glutasyon peroksidaz



Dört protein alt birimi içeren GSH-Px yapısındaki alt birimlerin her birinin aktif kısmında selenyum bulunur. Katalitik etki sırasında peroksit ile tepkimeye giren selenol (protein-Se), selenik aside (protein-SeOH) dönüşür. Glutasyon daha sonra yapıya bağlanır.

Klasik GSH-Px'lar multimerik iken fosfolipid spesifik GSH-Px'lar monomerik halde bulunurlar. Şimdiye kadar memeli sistemlerinde beş çeşit GSH-Px formu tanımlanmıştır. GSH-Px 1 en fazla bulunan ve ilk tanımlanan form iken GSH-Px 2 gastrointestinal sistemden salgılanır. Plazmada GSH-Px 3 formu bulunur. Membranla ilişkili fosfolipid hidroksiperoksid GSH-Px 4'tür. Sekretuar bir enzim olan GSH-Px 5 ise epididimise özgüdür. GSH-Px 5'te sadece sistein bulunurken diğer enzimlerin aktif bölgelerinde Se-sistein bulunur (51).

Subsellüler organel bulundurmeyen eritrositlerde GSH-Px sitozolde bulunur. eritrositleri, hemolize karşı korur. Yükseltgenmiş glutasyonun, indirgenmiş glutatyonla dönüşümü için gerekli olan NADPH eritrositler içindeki pentoz fosfat yolu tarafından sağlanır. Bu indirgenme olayını glutasyon redüktaz katalizler. İndirgenmiş glutasyon ise glutasyon peroksidaz tarafından katalize edilen bir reaksiyonda, eritrosit içindeki H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'i daha önce de belirtilen reaksiyolar sonucu ortamdan uzaklaştırır (50).



## **2.8. Kokleanın Endojen Koruyucu Mekanizmaları**

Kokleanın endojen koruyucu mekanizmaları antioksidan savunma sistemleri, Asetil-L-Karnitin, trofik faktörler ve ısı şok proteinlerinden oluşur (52).

### **2.8.1. Antioksidan Savunma Sistemleri**

Kokleada antioksidan savunma sistemi olarak iki enzim bulunur. Bunlar Cu/Zn SOD-1 ve selenyum bağımlı GSH-Px'dır. SOD izoenzimlerinden SOD 1 kokleada en fazla bulunur. SOD 1 izoenzimi kokleada SOD aktivitesinin % 74'ünde sorumludur (53). Bu metallo enzimler birlikte çalışarak yaşlanmaya, akustik travmaya toksik

etkenlere ve daha birçok nedene karşı koklear hasarı azaltarak işitmenin korunmasını sağlarlar (54,55,56).

### **2.8.2. Asetil-L-Karnitin**

Kokleanın endojen savunma sistemlerinden biri olan, Asetil-L-Karnitin stres durumlarında mitokondriyi korumaktadır. İntrensek bir molekül olan Asetil-L-Karnitin mitokondriyal enerji substratlarından mitokondriyi koruyarak mitokondriyal iyileşmeye yardımcı olarak akustik travma gibi stres durumlarında tüylü hücre hasarını önemli oranda azaltmaktadır (57).

### **2.8.3. Trofik Faktörler**

Siliyer nörotrofik faktör gürültüye bağlı iç kulak hasarına karşı koklear tüylü hücreleri ve spiral gangliyon hücrelerini korumaktadır. Tüylü hücrelerde dejenerasyon ve nekrozu azaltmakta işitmenin restorasyonuna yardımcı olmaktadır. Nörotrofin 3 ile kobaylarla yapılan çalışmalarda dış tüylü hücrelerin yaşam sürelerinin uzadığı ve işitme eşiklerinin düştüğü görülmüştür. Granülositten salınan nörotrofik faktöründe işitmeyi koruyucu etkileri saptanmıştır (58).

### **2.8.4. Isı-Şok Proteinleri**

Kokleada non travmatik gürültüye maruz kalınan durumlarda, ısı-şok proteinleri oluşmaktadır. Etki mekanizması bilinmeyen bu ısı şok proteinleri oluşuktan 6-24 saat sonra kokleayı gürültünün zararlı etkilerinden korumaktadırlar. Uzun süre gürültüye maruz kalınması durumlarında etkileri kaybolmaktadır (59).



### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Hastalar:

Çalışma, Aralık 2007 ve Haziran 2009 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi KBB polikliğine işitme azlığı ya da şüphesi ile başvuran ve işitmesi ABR testi ile değerlendirilen hastalarla yapıldı. Cu ve Zn çalışılan 31 hasta 31 kontrol grubu, Se çalışılan 23 hasta 23 kontrol grubu vardı. Hasta grubu sensörinöral işitme azlığı olan genel KBB ve kulak muayeneleri doğal olan hastalardı. Genetik bozukluk, ototoksik ilaç kullanımı, malnutrisyon, işitme azlığına neden olacak herhangi bir enfeksiyon, radyasyona maruziyet, menenjit, ateşli hastalık, erken doğum, travma, yenidoğan hiperbilirubinemisi, diyabet, serebral palsi, zor doğum, prematürite, işitsel nöropati, ototoksik ilaç kullanımı, akut ya da kronik gürültüye maruziyet vb. sensörinöral işitme azlığına neden olabilecek öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca gastroenterit, gelişme geriliği, kaşeksi, beslenme bozukluğu gibi kan eser element düzeyleri etkilenebilecek durumda olan hastalarda çalışmaya alınmadı.

Muayene sonrası bütün hastalara Interacustics Impedans Audiometer (AZ 26) cihazı ile timpanogram ve akustik refleks ölçümü, Otodynamics DP Echoport cihazı ile OAE (DÜOAE ve GUOAE) testleri yapıldı. Daha sonraki bir seansta Navigator PRO cihazı (Bio-logic Inc, Mundelein, IL, ABD) ile AEP programı kullanılarak klik ABR eşikleri ölçüldü. Hasta grubu için eşik değer olarak daha iyi işiten kulağın eşik değeri alındı. İşitme eşiği 30 dB'den fazla olanlar hasta grubuna alındı. Kontrol grubu ise işitme eşiği 30 dB'den düşük olan hastalardan oluşmaktaydı.

#### 3.2 .Metotlar:

##### 3.2.1. ABR Eşiklerinin Bulunması

ABR kayıtlarının elde edilmesinde yüzeysel elektrotlar kullanıldı. Test yapılırken aktif elektrot alnın üst kısmına, referans elektrot ipsilateral mastoit korteks üzerine ve toprak elektrodu karşı taraf mastoit korteks üzerine yerleştirildi. Elektrot empedanslarının 5 K $\Omega$ 'un altına olmasına dikkat edildi (tüm kayıtlarımızda elektrot empedansı 1 K $\Omega$ 'du). Kayıt sırasında kendiliğinden uyuyamayan olgularda sedasyon

uygulandı. Hastalara sedasyon sağlamak amacıyla öncelikli olarak 2 mg/kg oral hidroksizin verildi. Bu şekilde fizyolojik uyku sağlanamayan hastalara daha sonraki seansta 0,1 mg/kg intranasal midazolam verildi. Midazolamla da başarısız olunan olgulara bir sonraki seansta genel anestezi uygulandı.

### **3.2.2. Serum Selenyum Tayini**

Serum selenyum düzeyleri matris değiştirici (Palladyum ve magnezyum nitrat) kullanılarak, karbon grafit küvette, Zeeman etkili Perkin Elmer Analyst 800 model cihazda ölçüldü. Standart ölçümü için (Custom-grade std, inorganic venture inc) 1 g/l'lik selenyum stok standardı kullanıldı. Örnek ve standartlar otomatik örnekleyiciye konmadan önce 1/3 oranında % 0,2'lik triton x-100 ile dilüe edildi. Örnekler 20 µl ve matrix değiştirici 10 µl pipetlenerek çalışma gerçekleştirildi.

### **3.2.3. Serum Bakır ve Çinko Tayini**

Cu ve Zn düzey tayinleri Atomik absorpsiyon spektrofotometrinin Alev fotometri bölümünde gerçekleştirildi. Serum örnekleri çinko için % 5'lik, bakır için % 10'luk gliserol ile 1/5 ve 1/3 dilüsyon gerçekleştirildikten sonra oluşturulmuş senteziyle standart grafik ile karşılaştırılmalı çalışıldı.

### **3.2.4. İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel analizleri için, SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows, Version 15) programı kullanıldı. Bütün değerler ortalama±standart sapma ile verildi. Hastaların yaş dağılımı normal dağılıma uymadığı için yaşların karşılaştırılmasında Mann-Whitney 'U' testi kullanıldı. Kan değerlerinin karşılaştırılmasında 'T' testi kullanıldı. P değerinin <0,05 olduğu sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Cu ve Zn bulguları

Hasta grubunu oluşturan olguların yaşları 1 ile 13 arasında olup ortalaması  $4.26\pm 3.28$  idi. Kontrol grubunu oluşturan olguların yaşları 1 ile 11 arasında değişmekte olup ortalaması  $4.06\pm 3.19$  idi.

Olguların ortalama kan bakır düzeyleri hasta grubunda  $105.68\pm 26.36$   $\mu\text{g/dl}$  kontrol grubunda ise  $112.05\pm 36.61$   $\mu\text{g/dl}$  idi (Tablo 11). Ortalama kan bakır düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $P=0,435$ ).

**Tablo 4.** Bakır ve çinko çalışılan olguların ortalama kan düzeyleri.

	Hasta				Kontrol				P
	Min. $\mu\text{g/dL}$	Max. $\mu\text{g/dL}$	Ort. $\mu\text{g/dL}$	SD	Min. $\mu\text{g/dL}$	Max. $\mu\text{g/dL}$	Ort. $\mu\text{g/dL}$	SD	
Zn	44.70	157.70	106.02	25.03	37.90	197.00	110.96	40.75	0.567
Cu	61.10	178.50	105.68	26.36	24.90	181.10	112.05	36.61	0.435

Olguların ortalama kan çinko düzeyleri hasta grubunda  $106.02\pm 25.04$   $\mu\text{g/dl}$  kontrol grubunda ise  $110.96\pm 40.76$   $\mu\text{g/dl}$  idi (Tablo 12). Ortalama kan çinko düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $P=0,567$ ).

### 4.2. Selenyum Bulguları

Hasta grubunu oluşturan olguların yaşları 1 ile 10 arasında olup, ortalaması  $4.04\pm 2.70$  idi. Kontrol grubunu oluşturan olguların yaşları 1 ile 11 arasında değişmekte olup ortalaması  $3.91\pm 3.25$  idi.

Olguların ortalama kan selenyum düzeyleri hasta grubunda  $35.30\pm 6.75$   $\mu\text{g/dl}$  kontrol grubunda ise  $41.53\pm 13.90$   $\mu\text{g/dl}$  idi (Tablo 12). Ortalama kan selenyum düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $P=0,060$ ).

**Tablo 5.** Selenyum çalışılan olguların ortalama kan düzeyleri.

	Hasta				Kontrol				P
	Min. $\mu\text{g/dL}$	Max. $\mu\text{g/dL}$	Ort. $\mu\text{g/dL}$	SD	Min. $\mu\text{g/dL}$	Max. $\mu\text{g/dL}$	Ort. $\mu\text{g/dL}$	SD	
Se	23.47	48.80	35.30	6.75	18.90	71.20	41.52	13.90	0.060

## 5. TARTIŞMA

İşitme kaybı, pek çok nedene bağlı olarak ortaya çıkan önemli bir sağlık sorunudur. Dünya nüfusunun 6 milyar olduğu ve işitme kaybının da her bin canlı doğumda bir görüldüğü, ayrıca yaşla birlikte artış gösterdiği düşünülürse önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Gelişmiş organizmalar oksijeni metabolizma ve enerji üretimi için kullanmak zorunda olsalar da, diğer yandan da oksijen toksisitesinden korunmak için anti oksidan savunma sistemlerini geliştirmek zorundadırlar. Oksijen toksisitesi oksijenin radikal türevlerine bağlı olarak gelişmektedir. Süperoksidin,  $H_2O_2$ 'e dismutasyonunu katalize eden bir metalloenzim olan SOD'un insan hücrelerinde özellikle sitozolde bulunan çinko ve bakır iyonu içeren formu ile manganez iyonu içeren mitokondriyal formu olmak üzere iki izoenzimi bulunur (49).

Süperoksit anyonu serbest radikallerin meydana getirdiği oksidasyon olaylarında önemli bir tetikleyici olduğundan, SOD oksidatif strese karşı primer savunma mekanizmasını oluşturmaktadır. Çinko ve bakır iyonları enzimin fonksiyon görmesinde temel öneme sahiptir, eksikliklerinde antioksidan savunma bozulabilmekte başlıca ateroskleroz, astma, premature retinopatisi, işitme azlığı, parkinson, yaşlanma ve kanser olmak üzere çeşitli hastalıklar gelişebilmektedir (6,45).

Hidrojen peroksit ise GSH-Px ve Katalaz enzimleri aracılığı ile sonuçta su oluşturulan reaksiyonlar ile detoksifiye edilir. Doğal bir antioksidan olan GSH-Px, birçok dokuda bulunmaktadır. Lipid peroksidasyonuna karşı E vitamini ile birlikte, vücut savunmasının önemli bir kısmını oluşturur. Glutasyon peroksidazlar, glutasyonu tüketerek Hidrojen Peroksit ve Lipit Peroksitlerin indirgenmesini katalizleyen enzimler olup yapılarında selenyum içerirler (50).

Vücutta oksidan stresler, antioksidan savunma sistemleri ve bunlarla ilişkili enzim, serbest radikaller ve eser elementlerin fonksiyonlarının giderek anlaşılması ve birçok hastalıkla olan ilişkilerinin gösterilemesiyle eser elementler ve serbest radikaller ile ilgili çalışmalar hızlanmış ve günümüzde en popüler konulardan biri haline gelmiştir.

Kokleada antioksidan savunma sistemi olarak iki enzim bulunur bunlar Cu/Zn SOD-1 ve selenyuma bağımlı GSH-Px'dır. Bu metalloenzimler birlikte çalışarak yaşlanmaya, akustik travmaya, toksik etkenlere ve daha birçok nedene karşı koklear hasarı sınırlandırarak işitmenin korunmasını sağlarlar (54,55,56).

Son yıllarda yapılmış birçok çalışmada işitme azlığı, tinnitus, ilaç toksisitesi gibi bazı kulak hastalıklarında oksidanların indüklediği sellüler hasarın altta yattığı belirlenmiştir. Normal koşullarda kokleada oksidanların toksisitesi ve çok sayıdaki intrasellüler ya da ekstrasellüler antioksidanların koruyucu etkileri arasında hassas bir denge vardır. Oksidanların artışı ya da antioksidanların zayıflaması durumunda bu denge bozulur. Bu durumda kokleada hücre hasarına yol açarak işitme azlığı gibi hastalıklara neden olabilir (60,61).

Selenyumun antioksidan savunma mekanizmasındaki etkileri, ilk olarak Malmgren ve ark. (33) yaptıkları bir çalışmada aspirin ve besin intoleransı görülen astımlı hastaların tam kan Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) enzim aktivitelerinin azaldığını göstermeleri ile anlaşılmıştır.

Koklear dejenerasyonlardan sonra gelişen işitme azlıklarının patogenezinde ROP'larının önemi daha iyi anlaşıldıktan sonra son yıllarda çalışmalar antioksidan savunma sistemleri ve eser elementlerden selenyum üzerine yoğunlaşmıştır. Valentine ve ark. (62) kobaylar ile yaptıkları bir çalışmada kobayları selenyumdan fakir diyetle beslemişler ve seri beyin kesitlerini incelediklerinde aksonal dejenerasyona rastlamışlardır. Bu dejenerasyonun en yoğun olduğu bölgeler işitsel ve motor bölgeler olmuştur. Dejenerasyon selenyum düzeyinin daha az olduğu kobaylarda daha fazla görülmüştür. Kobaylar tekrar selenyumdan zengin diyetle beslendiğinde dejenerasyonun hafiflediği ve normal selenyum düzeylerinde dejenerasyon görülmediği saptanmıştır.

Ağır metallerin ototoksik olduğu bilinmektedir ayrıca bu ototoksisite selenyum ile düzelebilmektedir. Selenyum bu metaller ile metalselenid kompleksleri oluşturmakta ve toksisitelerine engel olarak işitmeyi korumaktadır. Chuang ve ark. (54) fabrika işçilerinde selenyum, mangan, kurşun ve arseniğin kan düzeyleri ve işitme eşikleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Periyodik muayeneleri yapılan 294 fabrika işçisini taramışlardır. Bunlarda 173'ünün işitmeleri normalken 121 işçide değişik derecelerde işitme azlığı bulunmuştur. Pb, Mn ve As düzeyleri işitme azlığı olanlarda selenyum düzeyleri ise işitmesi normal olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Çalışmaya göre yaş, Pb ve selenyum konsantrasyonları, hastaların işitme düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yazarlara göre kurşunun işitmeyi azaltıcı etkisi kan selenyum düzeyleri daha düşük olanlarda daha fazladır ayrıca kan selenyum düzeyleri arttıkça

kurşunun işitmeye olumsuz etkileri azalmaktadır. Yazarlar selenyumun işitsel fonksiyonları koruyucu etkisinin olduğunu bildirmişlerdir.

Hong ve ark. (63) selenyumun kobaylarda davranış öğrenme yeteneği ve hafıza üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Dört hafta selenyumdan fakir diyetle beslenen kobaylarda kan selenyum düzeyleri ve GSH-Px aktivitesinin normal beslenen kobaylara göre daha düşük olduğunu görmüşlerdir. Selenyum düzeyleri düşük olan kobayların hem kendilerinin hemde yavrularının vücut ağırlığının daha düşük olduğunu görmüşlerdir. Hem anne hem yavru kobayların selenyum düzeyi düşük olan grupta, işitsel keskinlik testine göre işitsel fonksiyonları daha kötü bulunmuştur. Yavru kobaylarda selenyum düzeyi düşük olan grubun daha az hareketli olduğu ve açık alan testinde daha az süre ayakta kaldıkları görülmüştür. Selenyum eksikliği olan kobayların öğrenme ve hafıza yetenekleride daha kötüdür. Yazarlar selenyum eksikliğinin kobayların hem kendilerinde hem yavrularında büyüme gelişme geriliği, öğrenme ve hafıza güçlüğü hemde işitsel keskinlik testine göre işitme fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğunu bildirmişlerdir.

Metil merkürü (MeHg) özellikle balık ve deniz ürünlerinde bulunan bir çevresel kirleticidir ve özellikle hamile kadınlar ve çocuklarında sağlık problemlerine neden olabilir. Beyrouy ve ark. (64) selenyumun MeHg'nin etkisini değiştirip değiştiremeyeceğini kobaylarda araştırmışlar. Bu amaçla hamile kobaylar MeHg ya da MeHg ile beraber selenyum ve vitamin E içeren diyetle beslediler. Tüm hamilelik boyunca kobayların vücut ağırlığı ve işitsel uyarılar karşısında davranışları takip edildi. MeHg'nin kobayların reproduksiyon yeteneklerinde, serbest alanda işitsel uyarıya karşı verdikleri davranışsal cevaplarda azalmaya neden olduğu, hamilelik sürelerinin kısaldığı, yavrularının daha az yaşamasına neden olduğu görüldü. Ayrıca diyetlerine selenyum eklenen kobayların kilo alımlarının düzeldiği serbest alanda verilen işitsel uyarılara daha çok cevap verdikleri görüldü.

İç kulakta güçlü bir antioksidan sistem bulunmaktadır. GSH-Px enzimi bu sistemde önemli bir yer almaktadır. Bu sistem yaşlanma, ototoksik ilaçlar ve gürültüden etkilenir. Lautermann ve ark. (65) kobaylarda iç kulak GSH-Px sistemini ve yaşlanma, ototoksik ilaçlar ve gürültünün buna etkilerini araştırdılar. Yazarlar 24 aylık farelerde koklear sinirde GSH seviyelerinin üç aylık farelere oranla azaldığını gördüler; ancak bu azalma diğer iç kulak yapılarında görülmedi. Hint domuzlarında ilaç ve gürültüye bağlı gelişen koklear hasarda koklear duyuşal epitelde GSH-Px seviyelerinin farelere oranla

sekiz kat daha fazla olduğunu tespit ettiler. Cisplatin tedavisinin koklear GSH-Px seviyelerinin düşürürken Gentamisin tedavisi ve gürültünün etkili olmadığını gösterdiler. Çalışmaya göre koklear GSH-Px enzim aktivitesi değişik türlerde (Fareler ve Hint Domuzları) değişik bulunmuştur. Antioksidan sistem yaşlanma ve cisplatin tedavisinden etkilenmektedir. Gentamisin tedavisi ve gürültü işitme fonksiyonlarını bozsada antioksidan sistem üzerinde anlamlı etki göstermemiştir.

Çalışmamızda işitme azlığı olan hastalarda serum selenyum düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Olgu sayısının artırılması durumunda istatistiki anlamlılığın olabileceği düşünülmektedir. Selenyumun, işitme fonksiyonlarındaki önemi düşünüldüğünde hasta grubundaki düşük değerlerin hastaların işitme fonksiyonlarına olumsuz etkisi olduğu düşünülebilir.

Organizmada önemli biyolojik değere sahip antioksidan savunma sistemlerinden biriside SOD enzimidir. Bakır ve çinko içeren (Cu/Zn Süperoksit Dismütaz), Mangan içeren (Mn Süperoksit Dismütaz) ve Fe içeren (Fe Süperoksit Dismütaz) olmak üzere üç tipi vardır. Bakır ve çinko pek çok metalloenzimin yapısında kofaktör olarak bulunmalarının yanısıra antioksidan olarakta bilinen temel besin maddelerindendirler. Bu eser elementler hücrelerin membran bütünlüğünün ve fonksiyonlarının korunmasında ve ROP hasarına karşı önemli rol oynarlar. Bakır ve çinko'dan fakir beslenmenin dolayısıyla eksikliklerinin antioksidan savunma üzerine pek çok olumsuz etkileri vardır. Serum bakır ve çinko düzeylerindeki azalma Cu/Zn SOD aktivitesinde azalmaya neden olmakta ve bu durumda ROP'a karşı antioksidan savunma sistemlerinin zayıflamasına neden olmaktadır (66,67).

SOD enzimin, koklear savunma sistemlerinde öneminin anlaşılması ile işitme azlığı ve tinnitus ile ilgili olarak bakır ve çinko düzeylerinin araştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır (45,55,68)

Çinkonun memeliler için esansiyel bir element olduğu ilk olarak 1916 yılında İllionis Üniversitesinde saptanmıştır. İnsanlarda çinko eksikliği ilk olarak Detroit'de Dr. Ananda Prasad tarafından seksüel gelişim geriliği ve boy kısalığı saptanan bir hastada tanımlanmıştır. Hastanın diyetine çinko eklenmesi ile hem boy kısalığı düzelmiş hemde seksüel matürüte kazanmıştır. Topraklarında çinko eksikliği olan Akdeniz ülkelerinde, cüceliğin daha sık görüldüğü bilinmektedir. Vücutta çinko miktarı en fazla koklea ve vestibülde bulunmaktadır. İşitme sinirinde çinko eksikliğine bağlı



dejenerasyon olabileceği ilk kez Prof. Dr. Robert Henkin tarafından gösterilmiştir. Shambaugh ve ark. (45) yaptığı bir çalışmada tinnitus ve işitme azlığı olan yaşlı hastaların serum çinko düzeylerini ölçmüşler ve bu hastalarda çinko eksikliğini tesbit etmişlerdir. Çinko tedavisi ile tinnitus ve sensörinöral işitme kaybında düzelme görülmüştür. Yazarlara göre presbiakuzisin sebeplerinden biri çinko eksikliğidir. Eğer çinko eksikliği bu hastalarda saptanır ve düzeltilirse progresif işitme kaybının önüne geçilebilir.

Vücudun bütün organlarında, dokularında, sıvılarında ve sekresyonlarında bulunması gereken bir eser element olan çinko koklea, koklear sinir sinapsı ve işitsel yolarıda içeren santral sinir sisteminde de yoğun olarak bulunur. SOD enzimi ve diğer önemli işlevlere sahip enzimlerin yapısında bulunmasından dolayı immun sistemin düzenli çalışabilmesi için çinko vücutta bir denge içinde olmalıdır. Çinko üç mekanizma üzerinden tinnitus ile ilişkili bulunmuştur. Bunlardan ilki Cu/Zn SOD aktivitesidir. İkincisi snaptik ileti üzerine olan etkisi, üçüncüsü ise depresyonla ilişkili olmasıdır. Yaşlı hastalarda daha fazla olmak üzere tinnituslu hastalarda çinko eksikliği oranı literatürde %2 ile %69 arasında bildirilmiştir. Tinnituslu hastalara çinko tedavisi ile olumlu sonuçlar alındığını bildiren birçok çalışma vardır (46).

Arda ve ark. (69) çinko iyonunun tinnitus ile ilişkisini araştırmışlardır. İdiopatik tinnituslu 28 hastanın %31'inde çinko eksikliği bulunmuştur. Hastaları çinko ve plasebo olarak iki gruba ayırmışlar ve çinko grubuna iki ay süre ile günde 50 mgr çinko diğer gruba plasebo verilmiştir. İki ay sonra yapılan değerlendirmede; Tinnitus şiddetinin 10 dB den fazla azalması klinik olarak anlamlı kabul edildiğinde % 46 klinik düzelme % 82 oranında tinnitus şiddetinde subjektif azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmada çinkonun, plaseboya göre üstünlüğü anlamlı bulunmasa da yazarlar çinkonun tinnitus patogenezinde rol aldığını ve tedavide kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Tinnitus patofizyolojisi tam olarak anlaşılamadığından, çeşitli ilaçlar denense de istenilen sonuç alınamamıştır. Yetişer ve ark. (70) yaptıkları çalışmada tinnituslu 49 hastaya günde 220 mgr çinko vermişler tüm hastalara tedavi öncesi ve sonrası tinnitus değerlendirme testi ve handicap anketi yapmışlardır. Çinko tedavisi sonrası hastaların odyometrik değerlendirmelerine göre tinnitus şiddet ve frekansında anlamlı değişiklik olmamıştır. Tinnitus değerlendirme testine göre hastalar istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde tinnitusta azalma olduğunu ifade etmişlerdir. Tinnitus şiddetindeki düzelme oranı yaşlı grupta genç gruba göre daha iyidir. Bu çalışmada tinnituslu hastalarda serum

çinko eksikliği bulunmasa da, çinko eksikliği olan tinnituslu yaşlı hastalarda çinko tedavisi ile tinnitus anlamlı olarak düzelmiştir.

Çinkonun işitme azlığı ve tinnitusla ilişkisini araştıran bir diğer çalışmada, işitme azlığı olan ya da olmayan tinnituslu hastalarda kontrol grubuna göre serum çinko seviyelerinde anlamlı fark bulunmamıştır; ancak işitmesi normal olan tinnituslu hastalarda serum çinko düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca tinnituslu tüm hastalar değerlendirildiğinde serum çinko seviyeleri düştükçe yapılan odyometrik testlere göre hastaların işitmelerinin kötüleştiği saptanmıştır. Bu çalışmaya göre özellikle işitmesi normal olan hastalarda çinko tinnitus patogenezinde rol almaktadır. Ayrıca serum çinko seviyesinin azalması hastaların işitme eşiklerine olumsuz etki etmektedir (68).

Yaşlanmaya bağlı işitme kaybı; insanlarda ve farelerde tabandan apekse doğru olan koklear tüylü hücre kaybına bağlı gelişir. Bu kaybın nedeni SOD enzim aktivitesindeki azalma ya da süperoksit radikaline maruziyetteki artıştır. McFadden ve ark. yaptıkları çalışmalarda (71,38) SOD enzim geninde tek delesyon olan farelerde, SOD aktivitesinin kısmen azaldığını çift delesyon olan farelerde ise SOD aktivitenin hiç görülmediğini belirtmişlerdir. Farelerde tüm yaşam boyunca olan bazalden apekse doğru olan tüylü hücre kaybı ve işitme azlığı, en fazla çift delesyon olanlarda görülürken delesyon olmayan farelerde tüylü hücre kaybı en az düzeyde kalmıştır. Yazarlar farelerde ABR testi yapmışlar ve SOD geninde delesyon olmayan farelerin işitmelerinin delesyon görülen farelere göre daha iyi olduğunu saptamışlardır. Bulgular SOD enziminin yaşlanmaya bağlı işitme kaybında önemli rolü olduğunu göstermektedir.

Mocha farelerinde genetik olarak cilt, göz ve iç kulakta pigment anomalileri ve koklear dejenerasyon görülmektedir. Rolfsen ve ark. (72) yaptıkları çalışmada hamile farelere çinko ve Mangan desteğinin verilmesi ile iç kulaktaki otolit defektlerinin önlendiğini yada azaldığını göstermişlerdir.

Vertebralılarda kulak gelişimi morfogenezis, nörogenezis ve tüylü hücre formasyonu ile ilişkili genlerin kordine çalışabilmesine bağlıdır. Çinko bağımlı genler hem iç kulak hemde işitsel nöronların gelişimin önemli rol almaktadırlar. Karis ve ark. (73) yaptıkları çalışmada çinko bağımlı genlerin işitsel sinir aksonlarının embriyolojik gelişim sırasında kulağa ulaşmasında, ve semisirküler kanalların formasyonunda rol aldıklarını göstermişlerdir. Mutant farelerde çinko bağımlı genlerde eksiklik olması

durumunda, kulak kistik bir yapı halinde kalmakta semisirküler kanallar, utrikül ve sakkül gelişmemektedir.

*Spreptococcus pnömonia* menenjit, pnömoni ve otitis media gibi lokal ve sistemik enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Menenjitlerin yaklaşık olarak üçte birinde ekzotoksin pnömolizine bağlı olarak koklear hücre kaybı ve irreverzibil işitme kaybı gelişmektedir. Hem hayvan modellerinde hem çocuklarda çinko eksikliklerinde hem akciğerde hem de nöronal yapılarada bu harabiyetin arttığı ve mortalitenin daha sık görüldüğü tesbit edilmiştir. Franco-Vidal ve ark. (74) yaptığı bir çalışmada organizmada çinko düzeyi arttıkça hem iç hem dış tüylü hücre hasarının azaldığı gösterilmiştir. Yazarlar çinkonun toksinin plazma membranına adegasyonunu engelleyerek, iç kulağı hasardan koruduğunu belirtmişler ve çinko tedavisinin pnomokokkal enfeksiyonlarda otolojik komplikasyonları azaltabileceğini belirtmişlerdir.

Çinko bağımlı genlerle ilişkili hastalıklardan biride HDR (*Hipoparatiroidizm, sensorineural deafness, renal dysplasia*) sendromudur. Bu sendromda çinko bağımlı genlerdeki delesyon sonucu, klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Van Looij ve ark. (41) yaptıkları bir çalışmada 2 HDR sendromlu hastada pür ton odyometri, ABR testi ve GUOAE testlerini yapmışlardır. Hastalarda GUOAE tespit edilemezken, orta ileri derecede işitme azlığı tesbit edilmiştir. İşitme eşikleri artan hastaların ABR'de pikler arası intervalleri normal ölçülmüştür. Dış saçlı hücre harabiyetine bağlı olduğu düşünülen OAE yokluğu ve frekans ayırımında güçlükler vardır. Çinko bağımlı transkripsiyon faktör 3'ün yetersizliğine bağlı oluşan bu hastalıkta GUOAE'lerin alınamaması dış saçlı hücrelerdeki dejenerasyonun hastalıkta görülen işitme azlığına neden olduğunu göstermektedir.

Çeşitli ilaçlar ve ağır metallerin ototoksik olduğu bilinmektedir. Günther ve ark. (75) yaptıkları bir çalışmada ABR testi yaptıktan sonra salisilikasit verdikleri farelerde bir gün sonra yaptıkları ABR testinde işitme azlığı geliştiğini görmüşlerdir. Diğer bir grup fareye ise salisilik asitle birlikte subkutan çinko vermişler ve bir gün sonra yaptıkları ABR testinde salisilik asite bağlı işitme azlığının tamamen önlendiğini göstermişlerdir.

Ağırdır ve ark. (56) çinkonun iç kulak toksisitesine karşı koruyucu etkisini araştırdıkları bir diğer çalışmada ABR testi ve DÜOAE testi yaptıkları fareleri üç gruba ayırmışlar; ilk grup normal fare diyeti ile beslenirken ikinci grubun beslenmesine kadmiyum üçüncü gruba ise kadmiyum ile beraber çinko desteği vermişlerdir. Otuzuncu

gün yapıkları ABR testinde kadmiyuma bağlı ototoksisitenin çinko desteği ile azaltılabildiğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda, işitme azlığı olan hastalarada serum çinko düzeyleri kontrol grubuna göre daha dşuk bulunmuştur. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni çinko eksikliğinin daha önce gösterildiği gibi sadece yaşlı hastalarda etkili olması ya da çalışmamızdaki hasta sayısının yetersizliği olabilir. Çinkonun işitme fonksiyonlarındaki önemli etkileri dşunldğnde bizim hastalarımızda görülen dşuk değerler işitme azlığı ile ilişkili olabilir.

Bakır normal beyin fonksiyonları için gerekli olan bir eser elementtir. Farms ve ark. (76) kobaylarda bakırdan fakir diyetle beslenmenin tüm beyinde ve işitsel sistemdeki metabolik etkilerinin araştırmışlardır. Bakırdan fakir diyetle besledikleri farelerin kokleolarındaki, koklear nkleuslarındaki, inferiyor kolikluslarındaki ve tüm beyinlerindeki oksidatif ve glikolik enerji etabolizması ile ilgili enzim aktivitesini ölçmüşlerdir. Ayrıca tüm beyinde SOD aktivitesini ve mineral düzeylerini ölçmüşlerdir. Yaptıkları ölçümlerde bakır yetersizliği meydana getirdikleri farelerin tüm beyinlerinde bakır yetersizliği olmayan farelere göre bakır ve Magnezyum düzeylerinin dşuk K düzeylerinin yüksek olduğunu saptamışlardır. Bakır yetersizliği olan farelerde ayrıca olmayanlara göre inferiyor koliklusda Glutamin konsantrasyonunda artış saptanmıştır. Yazarlar glutamin konsantrasyonlarındaki artışın inferior koliklusda amonyak akmlasyonuna neden olabileceğini belirtmişlerdir.

Zafeiriou ve ark. (77) talasemili çocuklarda yaptıkları bir çalışmada uzun süreli desferoksamin tedavisi alan 40 hastayı takip etmişler ve hastaların işitsel durumlarını ABR testi ile değerlendirmişlerdir. Hastaların % 25'inde ABR anormalliklerine rastladılar. Yazarlar işitsel sistemdeki anormalliklerin desferoksamin dozu ve kullanım süresi ile ilişkili iken somatosensryel anormalliklerin yaş, desferoksamin tedavi süresi ve düşüm serum bakır konsantrasyonları ile alakalı olduğunu bildirmişlerdir.

Olkowski ve ark. (78) bir çalışmalarında koyunlarda çeşitli iyonların sinir sistemine etkilerinin araştırdılar. Koyunları yüksek sülfür yada yüksek yada dşuk düzeyde tiamin, bakır, ve molibden içeren besinlerle beslediler. Tüm koyunlara ABR testi yaptılar; dalga latansları ve dalgalararası latanslarda uzama saptadılar. Yazarlar bu anormalliklerin en fazla olduğu grubun dşuk bakır, molibden ve tiamin ile beslenen grupta olduğunu belirtmişlerdir.

Bakır yetmezliğinin oksidatif stresi arttırdığı antioksidan sistemi zayıflattığı çalışmalarda gösterilmiştir. Hawk ve ark. (79) yaptıkları bir çalışmada bakır yetersizliğinin oksidatif stres ve antioksidan sistem üzerine etkilerini ve sonuçlarını araştırmışlardır. Bakırdan fakir diyetle besledikleri kobayların yavrularında SOD, GSH-Px ve GSH-R enzim aktivitesini kontrol grubunda ve bakır yetersizliği meydana getirilen grupta antioksidan sistem belirteci olarak ölçmüşlerdir. Süperoksit anyonları ise ROP'lara maruziyetin belirteci olarak ölçmüşlerdir. İki grup arasında GSH-Px ve GSH-R aktivitesi açısından bir fark saptanmamıştır. Fakat bakır eksikliği olan grupta süperoksit anyonlarında artış, SOD aktivitesinde azalma saptanmıştır. Bakırdan fakir beslenen grupta kontrol grubuna göre malformasyonlarda artış görülmüş ve beyin, kalp, ekstremiteelerde artmış süperoksit anyonu miktarları saptanmıştır. Yazarlar bakırdan fakir beslenmenin artmış oksidatif strese gelişimsel defektlere neden olabileceğini belirtmişlerdir.

Bakır eksikliği ile ilgili hastalıklardan biriside Rett sendromudur bu hastalıkta bakır ve çinko eksikliği ile beraber zeka geriliği, mikrosefali, epilepsi ve anormal ABR bulguları görülür (80).

Bizim alışmamızda işitme azlığı olan hastalarada serum bakır düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşüktü. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bakırın sinir sistemi fonksiyonları ve antioksidan sistem zereindeki rolleri düşünüldüğünde çalışmamızda bulunan düşük bakır değerleri işitme fonksiyonu ile de ilişkili olabilir.

Genel olarak çalışmamızda selenyum, bakır ve çinko düzeyleri aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hasta grubunda daha düşük düzeyde bulunmuştur. Bu üç elementin insanlarda işitme üzerine etkilerinin ve bunun tedavi ile dzeltirilip dzeltilemeyeceğinin ortaya çıkarılması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6.SONUÇ

İşitme kaybı pek çok nedene bağlı olarak ortaya çıkan önemli bir sağlık sorunudur. İşitme kaybının her bin canlı doğumda bir görüldüğü, ayrıca yaşla birlikte artış gösterdiği düşünülürse önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Vücutta antioksidan sistem çeşitli enzimler ile organizmayı oksidatif streslere karşı korumaktadır. Enzimlerin optimal düzeyde çalışabilmesi için selenyum, bakır ve çinko başta olmak üzere yapılarında bulundukları çeşitli eser elementlerin organizmada dengeli biçimde bulunması gerekir. Kokleada antioksidan savunma sistemi olarak iki enzim bulunur. Bunlar Cu/Zn süperoksit dismutaz-1 ve selenyuma bağımlı GSH-Px'dır. Selenyum, bakır ve çinko iyonları bu iki enzim işlevlerinde önemli yer tutmaktadır. Bu eser elementlerin eksikliklerinde kokleada antioksidan sistem ve oksidatif stres arasındaki denge antioksidan sistem aleyhine bozulur. Gerek ilaç toksisitesi gerek yaşlanmaya bağlı işitme azlıklarında oksidatif strese bağlı tüylü hücre hasarının önemli bir neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda presbiakuzisin nedenlerinden birinin selenyum eksikliği olduğu ve bu hastalarda selenyum eksikliğinin tesbit edilip uygun replasmanı ile progresif işitme azlığının durdurulabileceği gösterilmiştir.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda işitme azlığı ile bu eser elementlerin ilişkisini araştırdık. Her üç element içinde hasta grubunda konsantrasyonlar daha düşüktü. Bu elementlerin koklea tüylü hücre hasarı ve sinir fizyolojisindeki önemleri düşünüldüğünde hastalarımızdaki düşük değerler işitme azlığı ile ilişkili olabilir. Bulgularımız eser elementler ile işitme fonksiyonlarının ilişkilerinin değerlendirildiği daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmelidir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Bıyıklı TA: Türkiye’de Sendromik Olmayan İşitme Kaybının Moleküler Patolojisi. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi. Ankara 2006
2. Watson DR, McClelland RJ, Adams DA; Auditory brainstem response screening for hearing loss in high risk neonates, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996; 36:2, 147-183
3. Oudesluys-Murphy AM, Harlaar J; Neonatal hearing screening with an automated auditory brainstem response screener in the infant's home, *Acta Pediatr* 1997; 86:6, 651-655
4. Gershwin ME, Beach R, Hurley L; Trace Metals, Aging and Immunity, *J Am Geriatr Soc* 1988; 45:3, 374-377
5. Sayal A: Değişik Kanser Türlerinde Plazma ve Eritrositlerde Glutasyon Peroksidaz ve Eser Elementlerin Düzeyleri. Doktora Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi. Ankara 1992
6. Ulmer DD; Trace Elements, *New Eng J Med* 1977; 297:4, 318-321
7. Araki S, Murata K, Yokoyama K, Uchida E; Auditory event-related potential (P300) in relation to peripheral nerve conduction in workers exposed to lead, zinc, and copper: effects of lead on cognitive function and central nervous system, *Am J Ind Med* 1992; 21:4, 539-547
8. Masumoto K, Nagata K, Higashi M, Nakatsuji T, Uesugi T, Takahashi Y, Nishimoto Y, Kitajima J, Hikino S, Hara T, Nakashima K, Nakashima K, Oishi R, Taguchi T; Clinical features of selenium deficiency in infants receiving long-term nutritional support, *Nutrition* 2007; 23:12, 782-7
9. Akyıldız NA: Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1998, 22-57
10. Karasalihoğlu AR: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Güneş Kitapevi, Ankara, 1992, 3-16
11. Donaldson JA, Duckert LG: Anatomy of Ears. WB Saunders Company, Philadelphia, 1991, 23-58
12. Wright A: Anatomy and Ultrasustructure of the Human Ear. Butterworth-Heinemann Reed Aducatonal and Professional Publishing, London, 1997, 1-50
13. Santi PA, Mancini P: Cochlear Anatomy and Central Auditorry Pathways. Mosby Year Book Inc, Missouri, 1993, 2497-2524

14. Muş N, Özdamar Ö: İşitsel Beyin Sapı Cevaplarının Oluşma Mekanizması. Ankara, 1996, 59-67
15. Abdullah T: İşitme Kaybı İçin Yüksek Riskli Yeni Doğanlarda Beyinsapı Uyarılı Cevap Odyometrisi (BERA) ve Transient Evoked Otoakustik Emisyon (TEOAE)'un Karşılaştırılması. Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi. Edirne 1999
16. Abbas PA: Phisyology of teh Auditory System. Mosby Year Book Inc, Missouri, 1993, 2566-2603
17. Kiang, NYS: Stimulus representation in the discharge patterns of auditory neurons. In The Nervous System. Raven Pres, New York, 1975, 81-96
18. John HM, Waren YA: Anatomy and Physiology of Hearing. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1993, 1441-1461
19. Çelik O: Kulak Burun Boğaz hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Turgut yayıncılık, Ankara, 2002, 10-45
20. Kemp DT; Stimulated Acoustic Emissions from Within the Human Auditory System, J Acoustic Soc of Am 1978; 64:10, 1386-1391
21. Probst R, Lonsbury BL, Martin M, Martin GK; A Rewiew of Otoacoustic Emissions, Jou Acous Som 1991; 89:4, 2027-2067
22. Stenklev NC, Laukli E; Transient Evoked Otoacoustic Emissions in the Elderly, Int J Audiology 2003; 4:2, 87-94
23. Stapells DR, Oates P; Estimation of the pure-tone audiogram by the auditory brainstem response: a review, Audiology and Neuro-otology 1997; 2:1, 257-280
24. Harris FP, Lonsbury-Martin BL, Stegner BB, Coats AC, Martin GK; Acoustic Distortion Products in Humans: Systemic Changes in Amplitudes as a function of f2/f1 Ratio, J Acoustic Soc Am 1989; 85:4, 220-228
25. Willems PJ; Genetic causes of hearing loss, N Engl J Med 2000; 15:13, 1101-1109
26. Gürdöl F, Ademoğlu E: Eser ve ultraeser elementler. Nobel tıp kitabevleri, Ankara, 2006, 613-625
27. Ünal S: Beslenme hastalıkları. Güneş kitabevi, Ankara, 2006, 1308-1346
28. Safaralizadeh R, Kardar GA, Porpak Z, Moin M, Zare A, Teimourian S; Serum Concentration of Selenium in Healty Individuals Living in Tehran, Nutrition 2005; 14:4, 25-32



29. Aydın K, Kendirci M, Kurtoğlu S, Karaküçük EI, Kiriş A; Iodine and selenium deficiency in school-children in an endemic goiter area in Turkey, *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15:7, 1027-1031
30. Göçmen İ, Karademir F, Çolak S, Ezdar İ, Gültepe M, Mete Z, Tunçer M; Term, Preterm ve Düşük Doğum Ağırlıklı Yenidoğanlarda Kordon Kanı Selenyum Değerleri, *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Bült* 1995; 37:1, 95-101
31. Yalçın R, Alkan M, Çengel A, Dörtlemez Ö, Dörtlemez H, Sayal A , Aydın A, Işımer A; Koroner Arter Hastalığın Serum ve Eritrosit Selenyum Değerleri ile Olan İlişkisi, *Türk Kardiyol Dern Arş* 1996; 24:7, 24-30
32. Buchman AL, Moukarzel A, Ament ME; Selenium renal homeostasis is impaired in patients receiving long-term total parenteral nutrition, *J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18:3, 231-233
33. Malmgren R, Unge G, Zetterström O, Theorell H, de Wahl K; Lowered glutathione-peroxidase activity in asthmatic patients with food and aspirin intolerance, *Allergy* 1986; 41:1, 43-45
34. Wilber CG; Toxicology of selenium: a review, *Clin Toxicol* 1980; 17:2, 171-230
35. Ryhan-Harshman M, Aldoori W; The relevance of selenium to immunity, cancer and infectious/inflammatory diseases, *Can J Diet Pra Res* 2005; 66:4, 98-102
36. Lane HW, Lotspeich CA, Moore CE, Ballard J, Dudrick SJ, Warren DC; The effect of selenium supplementation on selenium status of patients receiving chronic total parenteral nutrition, *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11:2, 177-182.
37. Milne DB; Trace elements. Saunders Company, Philadelphia, 1986, 1317-1353
38. McFadden SL, Ding D, Burkard RF, Jiang H, Reaume AG, Flood DG, Salvi RJ; Cu/Zn SOD deficiency potentiates hearing loss and cochlear pathology in aged 129,CD-1 mice, *J Comp Neurol* 1999; 413:1, 101-112
39. Uzuner N; 1999 Bronşiyal astmalılarda serum eser element düzeyleri. Doktora Tezi Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir. 1999
40. Walravens PA; Nutritional importance of copper and zinc in neonates and infants, *Clin Chem* 1980; 26:2,185-189
41. van Looij MA, Meijers-Heijboer H, Beetz R, Thakker RV, Christie PT, Feenstra LW, van Zanten BG; Characteristics of hearing loss in HDR (hypoparathyroidism, sensorineural deafness, renal dysplasia) syndrome, *Audiol Neurotol* 2006; 11:6, 373-379

42. Yorbık Ö: Otistik Bozukluğu olan Çocuklarda Antioksidan Enzimlerin ve Bunlarla İlgili Eser Elementlerin Araştırılması. Doktora Tezi Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara. 1999
43. Mateo MC, Bustamante JB, Quiros JF, Manchado OO; A study of the metabolism of zinc its metalloenzymes in diabetes mellitus, *Biomedicine* 1975; 23:4, 134-136
44. Uriu-Hare JY, Stern JS, Reaven GM, Keen CL; The effect of maternal diabetes on trace element status and fetal development in the rat, *Diabetes* 1985; 34:10, 1031-1040
45. Shambaugh GE Jr; Zinc: the neglected nutrient, *Am J Otol* 1989; 10:2, 156-160
46. Coelho CB, Tyler R, Hansen M; Zinc as a possible treatment for tinnitus, *Prog Brain Res* 2007; 166:10, 279-285
47. Halliwell B; Drug antioxidant effects, *Drugs* 1991; 42:4, 569 – 605
48. Kour H, Perkins MJ; The free radical chemistry of food additives, New York 1991
49. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T; Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997; 3:4, 92-95
50. Mayes PA: The pentose phosphate pathway & other pathways of hexose metabolism. Appleton & Lange, California, 1991, 189-98
51. Brigelius-Flohe R, Winkler K, Müller C; Estimation of individual types of glutathione peroxidases, *Methods Enzymol* 2002; 347:6, 101-12
52. Shoji F, Miller AL, Mitchell A, Yamasoba T, Altschuler RA, Miller JM; Differential protective effects of neurotrophins in the attenuation of noise-induced hair cell loss, *Hear Res* 2000; 146:2, 134-142
53. Pierson MG, Gray BH; Superoxide Dismutase Activity in cochlea, *Hear Res* 1982; 6:2, 141-151
54. Chuang HY, Kuo CH, Chiu YW, Ho CK, Chen CJ, Wu TN; A case-control study on the relationship of hearing function and blood concentrations of lead, manganese, arsenic, and selenium, *Sci Total Environ* 2007; 15:387, 79-85
55. Horváth R, Freisinger P, Rubio R, Merl T, Bax R, Mayr JA, Shawan, Müller-Höcker J, Pongratz D, Moller LB, Horn N, Jaksch M; Congenital cataract, muscular hypotonia, developmental delay and sensorineural hearing loss associated with a defect in copper metabolism, *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:4, 479-92

56. Agirdir BV, Bilgen I, Dinc O, Ozçağlar HU, Fişenk F, Turhan M, Oner G; Effect of zinc ion on cadmium-induced auditory changes, *Biol Trace Elem Res* 2002; 88:2, 153-163
57. Kopke RD, Coleman JK, Liu J, Campbell KC, Riffenburgh RH; Candidate's thesis: enhancing intrinsic cochlear stress defenses to reduce noise-induced hearing loss, *Laryngoscope* 2002; 112:9, 1515-1532
58. Zhou Y, Zhai S, Yang W; The protective effects of ciliary neurotrophic factor on inner ear damage induced by intensive impulse noise, *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 1999; 34:3, 150-153
59. Yoshida N, Liberman MC; Sound conditioning reduces noise-induced permanent threshold shift in mice, *Hear Res* 2000; 148:2, 213-219
60. Husain K, Whitworth C, Somani SM, Rybak LP; Partial protection by lipoic acid against carboplatin-induced ototoxicity in rats, *Biomed Environ Sci* 2005;18:3, 198-206
61. Singh R, Wangemann P; Free radical stress-mediated loss of Kcnj10 protein expression in stria vascularis contributes to deafness in Pendred syndrome mouse model, *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008; 294:4, 139-148
62. Valentine WM, Abel TW, Hill KE, Austin LM, Burk RF; Neurodegeneration in mice resulting from loss of functional selenoprotein P or its receptor apolipoprotein E receptor 2, *J Neuropathol Exp Neurol* 2008; 67:1, 68-77
63. Hong LL, Tian DP, Su M, Shen XN, Gao Y; Effect of selenium deficiency on the F344 inbred line offspring rats' neuro-behavior, ability of learning and memory, 2006; 35:1, 54-58
64. Beyrouthy P, Stamler CJ, Liu JN, Loua KM, Kubow S, Chan HM; Effects of prenatal methylmercury exposure on brain monoamine oxidase activity and neurobehaviour of rats, *Neurotoxicol Teratol* 2006; 28:2, 251-259
65. Lautermann J, Crann SA, McLaren J, Schacht J; Glutathione-dependent antioxidant systems in the mammalian inner ear: effects of aging, ototoxic drugs and noise, *Hear Res* 1997; 114:2, 75-82
66. Pucheu S, Coudray C, Tresallet N, Favier A, de Leiris J; Effect of dietary antioxidant trace element supply on cardiac tolerance to ischemia-reperfusion in the rat, *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27:10, 2303-2314

67. De Raeve HR, Thunnissen FB, Kaneko FT, Guo FH, Lewis M, Kavuru MS, Secic M, Thomassen MJ, Erzurum SC; Decreased Cu,Zn-SOD activity in asthmatic airway epithelium: correction by inhaled corticosteroid in vivo, *Am J Physiol* 1997; 272:1, 148-154
68. Ochi K, Kinoshita H, Kenmochi M, Nishino H, Ohashi T; Zinc deficiency and tinnitus, *Auris Nasus Larynx* 2003; 30:4, 25-28
69. Arda HN, Tuncel U, Akdogan O, Ozluoglu LN; The role of zinc in the treatment of tinnitus, *Otol Neurotol* 2003; 24:1, 86-89
70. Yetiser S, Tosun F, Satar B, Arslanhan M, Akcam T, Ozkaptan Y; The role of zinc in management of tinnitus, *Auris Nasus Larynx* 2002; 29:4, 329-333
71. McFadden SL, Ding D, Salvi R; Anatomical, metabolic and genetic aspects of age-related hearing loss in mice, *Audiology* 2001; 40:6, 313-321
72. Rolfsen RM, Erway LC; Trace metals and otolith defects in mocha mice, *J Hered* 1984; 75:3, 159-162
73. Karis A, Pata I, van Doorninck JH, Grosveld F, de Zeeuw CI, de Caprona D, Fritsch B; Transcription factor GATA-3 alters pathway selection of olivocochlear neurons and affects morphogenesis of the ear, *J Comp Neurol* 2001; 429:4, 615-630
74. Franco-Vidal V, Beurg M, Darrouzet V, Bébéar JP, Skinner LJ, Dulon D; Zinc protection against pneumolysin toxicity on rat cochlear hair cells, *Audiol Neurootol* 2008; 13:1, 65-70
75. Günther T, Rebentisch E, Vormann J; Protection against salicylate ototoxicity by zinc, *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1989; 3:1, 51-53
76. Farms WB, Godfrey DA, Askari A ; Effect of copper-deficient diet on metabolism in rat auditory structures, *Hear Res* 1993; 67:2, 45-50
77. Zafeiriou DI, Kousi AA, Tsantali CT, Kontopoulos EE, Augoustidou-Savvopoulou PA, Tsoubaris PD, Athanasiou MA; Neurophysiologic evaluation of long-term desferrioxamine therapy in beta-thalassemia patients, *Pediatr Neurol* 1998; 18:5, 420-424
78. Olkowski AA, Gooneratne SR, Crichlow EC, Rousseaux CG, Christensen DA; Effects of high dietary sulfur on brain functions using evoked potentials technique, *Can J Vet Res* 1990; 54:1, 1113-1118

79. Hawk SN, Lanoue L, Keen CL, Kwik-Urbe CL, Rucker RB, Uriu-Adams JY;  
Copper-deficient rat embryos are characterized by low superoxide dismutase activity  
and elevated superoxide anions, *Biol Reprod* 2003; 68:3, 896-903
80. Wu XR, Zhao DH, Ling Q, Bu DF, Zuo CH; Rett syndrome in China: report of 9  
patients, *Pediatr Neurol* 1988; 4:2, 126-127