

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**STATİN GRUBU ANTİHİPERLİPİDEMİK İLAÇLARIN
İŞİTME FONKSİYONLARI VE SUBJEKTİF TİNNİTUS
ÜZERİNE ETKİSİ**

DR.HİLAL YÜCEL

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2014

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**STATİN GRUBU ANTİHİPERLİPİDEMİK İLAÇLARIN
İŞİTME FONKSİYONLARI VE SUBJEKTİF TİNNİTUS
ÜZERİNE ETKİSİ**

DR.HİLAL YÜCEL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN:PROF.DR.HAMDİ ARBAĞ

KONYA-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, uzmanlık tezimin hazırlanması sürecinde de katkılarını esirgememiş olan tez danışmanım Prof.Dr.HamdiArbağ'a,

Destekleriyle her zaman yanımda olan değerli hocalarım; Prof. Dr. Fuat Yöndemli'ye, Prof. Dr. Çağatay Han Ülkü'ye, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Akif Eryılmaz'a, Yrd. Doç.Dr. Mehmet Akif Dündar'a, Yrd. Doç. Dr. Mithat Arıcıgil'e sonsuz şükran ve saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanma sürecinde yardımını esirgemeyen sayın hocam Prof.Dr.Bedri Özer'e şükran ve saygılarımı sunarım.

Klinikte beraber çalışmaktan mutlu olduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr.Abitter Yücel'e ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Nisan 2014

Dr. Hilal YÜCEL

ÖZET

STATİN GRUBU ANTİHIPERLİPİDEMİK İLAÇLARIN İŞİTME FONKSİYONLARI VE SUBJEKTİF TİNNİTUS ÜZERİNE ETKİSİ, DR.HİLAL YÜCEL, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2014

Amaç: Mikrosirkülasyon bozukluğuna neden olduğu bilinen hiperlipideminin, duyma fonksiyonları üzerine negatif etkisi olduğu ve tinnitus oluşumuna sebep olabileceği iddia edilmektedir. Bizim bu çalışmadaki amacımız hiperlipidemi tedavisinde kullanılan Statin grubu ilaçların işitme fonksiyonları ve subjektif tinnitus üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem: Prospektif, Gözlemsel ilaç çalışması niteliğindeki bu çalışmada; 2012 ve 2013 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji ve Dahiliye polikliniklerine herhangi bir nedenle başvuran ve doktorları tarafından hiperlipidemi tanısı konularak Statin grubu antihiperlipidemik ilaç başlanan 18-80 yaş arası hastalar, Kulak Burun Boğaz polikliniğinde değerlendirildi. Sistemik vasküler hastalığı olmayan, Diabetes Mellitus'u bulunmayan ve tinnitusla ilgili herhangi bir medikal tedavi almayan hastalar çalışma kapsamına alındı. KBB muayenesinde Timpanik membranı intakt olan, herhangi bir orta kulak ya da dış kulak yolu patolojisi olmayan hastalar dahil edildi. Antihiperlipidemik ilaç tedavisi öncesi tüm hastalara saf ses odyometri, akustik immitans ölçümleri yapıldı. Total Sensorinöral işitme kaybı ve İletim Tipi işitme kaybı olan hastalar dahil edilmedi. Tinnitus'u olan hastalar ayrıca Tinnitus değerlendirme formunda bulunan Tinnitus Derece İndeksi ve Visuel Analog Skala aracılığıyla çeşitli yönlerden değerlendirildi. Tedavinin 6. ayında KBB muayenesi, saf ses odyometrisi, akustik immitans ölçümleri ve Tinnitus değerlendirmesi tekrar edildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan 84 kişiden 45'i (%53) kadın, 39'u (%47) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 60 iken Ortanca yaş 61 idi. Hastaların tedavi öncesi saf ses ortalamaları sol kulak için ortalama 21.83 dB iken sağ kulak için ortalama 21.86 dB idi. Tedavi sonrası saf ses ortalamaları sol kulak için ortalama 22.2 dB iken sağ kulakta ortalama 22.54 dB idi. Tedavi öncesi ve sonrası her iki kulaktaki saf ses ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Rosuvastatin 10 mg kullanan hastalarda speech diskriminasyon yüzdelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme saptanırken diğer ilaç gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Tedavi sonrası 4000 Hertz'deki işitme eşiklerinde anlamlı bir değişiklik saptanmazken 6000 Hertz'de tüm

ilaçların işitme eşikleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşmeye neden oldukları saptandı (p=0.013).

Hastaların 24'ünde (%29) tinnitus saptandı. Atorvastatin 20 mg, Rosuvastatin 10 mg ve Rosuvastatin 20 mg kullanan hastalarda tedavi sonrasında Tinnitus Semptom Skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p<0.05).

Rosuvastatin 10 mg ve Rosuvastatin 20 mg kullanan hastalarda tedavi sonrasında Tinnitus sıklık, süre, şiddet ve rahatsız olma derecelerinde anlamlı bir azalma saptandı (p<0.05).

Simvastatin (n=3) , Fluvastatin (n=5) ve Pravastatin (n=1) kullanan hastaların sayısı az olduğu için saptanan değişikliklerle istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Sonuç: Statin grubu ilaçların işitme fonksiyonları ve subjektif tinnitus üzerinde olumlu yönde değişikliklere neden olabileceği saptandı. Ancak daha tatmin edici ve objektif sonuçlara ulaşabilmek için daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Statin, Hiperlipidemi, Subjektif Tinnitus, İşitme Kaybı, İşitme Azlığı

ABSTRACT

EFFECT OF STATIN ANTIHYPERLIPIDEMIC GROUP OF DRUGS ON HEARING FUNCTIONS AND SUBJECTIVE TINNITUS, DR. HİLAL YÜCEL, SPECIAL PROJECT, KONYA, 2014

Aim: Hyperlipidemia that is known to cause microcirculation disorders is claimed to have a negative impact on hearing functions and could cause tinnitus. The aim of this study was to investigate whether statin group of drugs have an effect on hearing functions and subjective tinnitus.

Methods: In this prospective, observational study; patients between 18-80 years of age diagnosed with hyperlipidemia and treated with statin group of antihyperlipidemic drugs at the Cardiology and Internal Medicine Clinic in Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital between 2012 and 2013 were evaluated at the Ear Nose and Throat Clinic. Patients who didn't have any systemic vascular disease, diabetes mellitus and did not receive any medical treatment related to tinnitus were included in this study. In the ear, nose and throat examination patients with intact tympanic membrane and no external ear canal or middle ear pathology were included in our study. Pure tone audiometry and acoustic immittance measurements were done on all the patients before the antihyperlipidemic medication. Patients with total sensorineural hearing loss and conductive hearing loss were not included. Patient with tinnitus were also evaluated by Index of Tinnitus Degree and Visual Analogue Scale. On the sixth month of treatment ENT examination, pure tone audiometry, acoustic immittance measurements and tinnitus assessment were repeated.

Results: A total 84 patients participated in this study, 45 females (53%) and 39 (47%) males. The mean age of the patients was 60 while the average age was 61. The mean pre-treatment pure tone average of the patients was 21.83 dB HL for the left ear and 21.86 dB HL for the right ear. The mean post-treatment pure tone average of the patients was 22.2 dB HL for the left ear and 22.54 dB HL for the right ear. There was no statistically significant differences in pure tone average of both ears, before and after treatment ($p>0.05$). In patients taking Rosuvastatin 10 mg, there was a significant increase in the percentage of speech discrimination but no statistically significant changes were observed in other drug groups. While there were no significant changes on hearing thresholds at

4000 Hertz after treatment, all of the drugs caused a statistically significant decrease on hearing thresholds at 6000 Hertz ($p=0.013$).

Tinnitus was detected in 24 patients (29%). After treatment, a statistically significant decrease was observed with Tinnitus Symptom Score in patients using Atorvastatin 20 mg, Rosuvastatin 10 mg and Rosuvastatin 20 mg ($p<0.05$).

There was a significant decrease in the degree of discomfort, frequency, duration and intensity of tinnitus in patients using Rosuvastatin 10 mg and Rosuvastatin 20 mg after treatment ($p<0.05$).

Because of having a small number of patients using Simvastatin ($n=3$), Fluvastatin ($n=5$) ve Pravastatin ($n=1$), statistical evaluation could not be made.

Conclusion: Statin group of drugs could cause positive changes on auditory function and subjective tinnitus. However, studies with larger groups of patients are need to reach more satisfactory and objective results.

Key words: Statin, Hyperlipidemia, Subjective Tinnitus, Hearing Loss

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

1)GİRİŞ- AMAÇ.....	1
2)GENEL BİLGİLER.....	2
2.1)İÇ KULAK ANATOMİSİ.....	2
2.1.1) KEMİK LABİRENT.....	2
2.1.2) MEMBRANÖZ LABİRENT.....	3
2.2)İŞİTME FİZYOLOJİSİ.....	4
2.3)İŞİTSEL İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	7
2.3.1) SAF SES ODYOMETRİ.....	7
2.3.2)KONUŞMA ODYOMETRİSİ.....	8
2.3.3)AKUSTİK İMMİTANS ÖLÇÜMLERİ.....	9
2.3.4)İŞİTSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER.....	9
2.3.5) OTOAKUSTİK EMİSYONLAR.....	10
2.4)TİNNİTUS	10
2.4.1)TANIMI	10
2.4.2)EPİDEMİYOLOJİSİ.....	10
2.4.3)PATO FİZYOLOJİSİ.....	11
2.4.4)SINIFLANDIRILMASI.....	12
2.4.5)TİNNİTUSLU HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	14
2.4.6)TEDAVİSİ.....	14
2.4.6.1)MEDİKAL TEDAVİ.....	14
2.4.6.2)CERRAHİ TEDAVİ.....	15
2.4.6.3)DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	15
2.4.6.4)ALTERNATİF TEDAVİLER.....	15
2.5)HİPERLİPİDEMİ.....	16
2.5.1) TANIMI.....	16
2.5.2) SINIFLANDIRILMASI.....	16
2.5.3)HİPERLİPİDEMİNİN VASKULER YATAK VE KOHLEA ÜZERİNE ETKİLERİ.....	18
2.5.4)TANISI.....	18
2.5.5)TEDAVİSİ.....	19
2.5.5.1)YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİ.....	19

2.5.5.2)İLAÇ TEDAVİSİ.....	20
2.6)STATİN GRUBU ANTİHİPERLİPİDEMİK İLAÇLAR.....	20
2.6.1)ETKİ MEKANİZMASI.....	20
2.6.2)KULLANIM ALANLARI.....	21
2.6.3)YAN ETKİLER.....	21
3)GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
4)BULGULAR.....	28
5)TARTIŞMA.....	38
6)SONUÇ.....	46
7)KAYNAKLAR.....	47

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo 2.1 : Pulsatil tinnitus nedenleri

Tablo 2.2 : Pulsatil olmayan tinnitus nedenleri

Tablo 2.3 : Primer lipid ve lipoprotein bozuklukları

Tablo 2.4 : Sekonder lipid ve lipoprotein bozuklukları

Tablo 2.5: LDL kolesterol hedeflerini belirlemede majör risk faktörleri

Tablo2.6: Toplam kardiovaskuler risk ve LDL kolesterol düzeylerine bağlı tedavi stratejileri

Tablo 3.3: Hasta Değerlendirme Formu

Tablo 3.4 : İşitsel Değerlendirme Formu

Tablo 3.5 : Tinnitus Değerlendirme Formu

Tablo 4.1 : İlaçların Türüne Göre Tinnitusu Olan ve Olmayan Hasta Sayısı

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER ÇİZELGESİ

Şekil 2.1 : Corti Organı

Grafik 4.1 : Statin grubu ilaçların Sol Kulak için Saf Ses Ortalamalarının Zamana Göre Değişimi

Grafik4.2 : Statin grubu ilaçların Sağ Kulak için Saf Ses Ortalamalarının Zamana Göre Değişimi

Grafik 4.3 : Sol Kulak için Konuşmayı Alma Eşiklerinin Zamana Göre Değişimi

Grafik 4.4 :Sağ Kulak için Konuşmayı Alma Eşiklerinin Zamana Göre Değişimi

Grafik 4.5 : Sol kulak için Speech diskriminasyon değerlerinin Zamana göre değişimi

Grafik 4.6 : Sağ kulak için Speech discriminasyon değerlerinin Zamana göre değişimi

Grafik 4.7 : 4000 Hz de Sol kulak için İşitme ortalamalarının Zamana göre değişimi

Grafik 4.8 : 4000 Hz de Sağ kulak için İşitme ortalamalarının Zamana göre değişimi

Grafik 4.9 : 6000 Hz de Sol kulakta İşitme ortalamalarının zamana göre değişimi

Grafik 4.10 : 6000 Hz de Sağ kulakta İşitme ortalamalarının zamana göre değişimi

Grafik 4.11 : Atorvastatin 20 mg , Atorvastatin 40mg, Rosuvastatin 10 mg , Rosuvastatin 20 mg Grubunun Tinnitus Semptom Skorlarının Ortalamasının Zamana Göre Değişimi

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABR	:İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Yanıtları(Auditory Brainstem Response)
dB	:Desibel
EcochG	:Elektrokohleografi
HMG KO-A 3	:Hidroksi-3- metilglutaril koenzim A
Hz	:Hertz
KAE	: Konuşmayı Alma Eşiği
mEq/L	:miliequvalan /litre
NO	:Nitrik Oksit
OAE	:Otoakustik Emisyon
TSS	:Tinnitus Semptom Skoru
SSO	:Saf Ses Ortalaması
VAS	:Visuel Anolog Skala

1.GİRİŞ-AMAÇ

Tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite nedenleri arasında bulunan kardiovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar ve periferik vasküler hastalıkların patogeneğinde hiperlipidemi önemli bir rol oynar (Tamer İ,2008). Hiperlipidemi ayrıca mikrosirkülasyon bozukluklarına neden olarak da duyma fonksiyonları üzerine negatif etkide bulunabilir ve tinnitus oluşumuna neden olabilir.

Milyonlarca kişiyi etkileyen ve semptomların ağır olduğu hastalarda yaşam kalitesini son derece azaltan Tinnitus, hastalık değil bir semptomdur (Moller AR,1984). Dışarıdan herhangi bir uyarı olmaksızın ses algılanması anlamına gelen tinnitus (Cumming Charles W,2007), genel toplumun yaklaşık beşte birini yaşlı toplumun ise yaklaşık üçte birini etkilemektedir (Çelik O,2007). İşitme sisteminin en yaygın semptomları arasında bulunan subjektif tinnitusa neden olabilecek birçok hastalık bulunmaktadır. Oluşumu ile ilgili birçok patofizyolojik mekanizma ortaya konmuştur ancak günümüzde hala nedeni tam olarak anlaşılamamıştır (Moller AR,1984).

Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan ilaçların duyma fonksiyonları ve tinnitus üzerine olan etkileri çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Günümüzde sıkça kullanılan Statin grubu antihiperlipidemik ilaçların, plazma viskozitesini azaltarak ve epitel kaynaklı NO aracılığıyla vazodilatasyon yaparak kohlear mikrosirkülasyonu artırabileceği iddia edilmektedir (Maron DJ,2000,Feron O,2001). Biz de bu çalışmada Statin grubu ilaçların işitme fonksiyonları ve subjektif tinnitus üzerine etkisini işitme testleri ve tinnitus derece indeksi aracılığıyla araştırdık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1)İÇ KULAK(AURİS İNTERNA) ANOTOMİSİ

İç kulak karmaşık bir yapıya sahiptir. Denge ve işitmeye ilgili spesifik hücreler bu bölümde yer almaktadır.

Kemik labirent ve membranöz labirent olmak üzere yapı ve fonksiyon bakımından birbirinden farklı iki kısma ayrılır. Membranöz labirent kemik labirent içerisinde yer alır. Şekil bakımından kemik labirente uyar, fakat daha küçüktür ve kemik labirenti tam olarak doldurmaz.

Kemik ve membranöz labirent arasında kalan boşlukta perilenf denilen sıvı, zar labirentin içerisinde kalan boşlukta ise endolenf denilen sıvı bulunur(Sancak Bedia,2002).

2.1.1) KEMİK LABİRENT

Vestibulum, semisirküler kanallar ve kohlea olmak üzere 3 kısımdan oluşur.

Vestibulum; kemik labirentin ortasında yer alır. Önde kohlea ve arkada semisirkuler kanallar ile bağlantılıdır. Altı duvarlı oval şekilli bir boşluktur. İçerisinde membranöz labirentin utrikulus ve sakkulus denen parçaları bulunur. Dış duvarı orta kulak boşluğuna bakar ve bu duvarda oval ve yuvarlak pencereler bulunur.

Semisirküler kanallar; anterior (superior), posterior ve lateral olmak üzere üç tanedir. Aynı tarafta bulunan üç kanalın düzlemleri birbirine dik konumdadır. Semisirküler kanalların tüm uçları vestibulumuna açılır.

Kohlea; vestibulumun ön kısmında yer alır. Salyangoz kabuğuna benzer. Tabanına basis kohlea, tepesine apex(cupula) kohlea denir. Apexi öne ve laterale doğrudur. Apex ile basis arasındaki mesafe 5 mm, basisin çapı ise 9 mm dir.

Kohlea; modioluskohlea, canalis spiralis kohlea ve lamina spiralis ossea olmak üzere üç kısımdan oluşur.

Modiolus kohlea; kohleanın eksenini oluşturur ancak kohleanın tepesine kadar ilerlemez. Modiolusun içerisinde canalis longitudinalis modioli denen düz kanallar ve canalis spiralis modioli denen spiral kanallar bulunur. Canalis spiralis modioli içerisinde gangliyon spirale bulunur. Gangliyon spiralede %95 büyük , %5 küçük olmak üzere 2 tip

hücre vardır. Bu hücrelerin periferik uzantıları Corti organındaki duyu hücreleri ile bağlantılıyken, santral uzantıları N. Cochlearisi oluşturur.

Canalis spiralis kohlea; modiulusun etrafında 2.5 defa spiral şekilde dolanarak kohleanın tabanından tepesine kadar uzanan kemik kanaldır. Tepeye doğru gittikçe daralır. Lamina spiralis ossea ile ikiye ayrılır. Üstte kalan kısma scala vestibuli, altta kalan kısma scala timpani denir.

Lamina spiralis ossea; modiolustan başlayarak canalis spiralis kohleaya doğru uzanan ve onu kısmen 2 ye bölen yarım bir kemik lameldir. Lamina spiralis osseanın sonlandığı çengel ile lamina modioli arasında helikotrema denen bir delik bulunur ve bu delikle scala timpani ve scala vestibuli birleşir.

Lamina spiralis osseanın serbest kenarı ile canalis spiralis kohleanın dış duvarı arasında kalan açıklığı lamina (membrana) basilaris denen bir zar kapatır ve bu zar üzerinde Corti organı bulunur.

Canalikus kohlea ince bir kemik kanaldır ve bu kanal içindeki aquaduktus kohlea, scala timpanideki perilenfin subaraknoid boşluktaki Beyin Omurilik Sıvısı ile bağlantısını sağlar(Sancak Bedia,2002).

2.1.2)MEMBRANÖZ LABİRENT

Kemik labirent içerisinde yer alır, fonksiyon bakımından iç kulağın en önemli kısmıdır. Şekil bakımından kemik labirente uyar ancak kemik labirentten çok daha küçüktür.

Duktus semisirkularis, utrikul, sakkul ve duktus kohlearis kısımlarına ayrılır. Duktus kohlearis işitme duyusu diğer kısımlar ise denge duyusuyla ilgilidir.

Duktus semisirkularis; şekil ve durum bakımından içinde buldukları canalis semisirkularise tamamen uygundur. Bu kanalların tüm uçları utrikulusa açılır. Şişkin olan uç kısımlarına ampulla membranesea denir ve burada crista ampullaris denen duyu ve destek hücrelerini içeren bölüm yer alır.

Duktus kohlearis (scala media) ; işitme duyusu ile ilgili zar labirent parçasıdır. Scala vestibulinin alt dış tarafında küçük bir alanı kaplar. 0.21-0.36 mm çapında, 35 mm uzunluğunda olup 2 ucu kapalıdır. Üst duvarını membrana vestibularis (Reissner Membranı) yapar ve bu membran ile scala vestibuliden ayrılır. Dış duvarın iç yüzünde stria

vaskularis denilen damardan zengin, çok katlı kübik epitel bulunur. Stria vaskularis endolenfin farklı iyon konsantrasyonundan sorumludur.

Duktus kohlearisin tabanını membrana basilaris (lamina basilaris) yapar. Bu membran ile scala timpaniden ayrılır. Bu membran üzerinde Corti organı bulunur.

Corti Organı (organum spirale); duktus kohlearisin alt duvarında, membrana basilarisin üzerinde yer alır. Corti organında duyu ve destek hücreleri bulunur.

Membrana tectoria; duktus kohleariste yer alan bir membrandır.

İç kulağın damarları; Arterleri A.labyrinthe ve A.Stylomastoidea'dan alır. A. Labyrinthe, A.Basilaris veya A.İnferior Anterior Cerebelli'den gelir. A.stylomastoidea, A. Aurikularis posteriordan gelir.

Venleri; V.spiralis modioli ve vv.Vestibulares birleşerek vv.labyrinthales'i oluşturur. Bu venlerde sinüs petrosus superior veya sinüs transversusa açılır. Kohleadan çıkan küçük birkaç ven canalicus cohleadan geçerek V.jugularis internaya katılır(Sancak Bedia,2002).

2.2)İŞİTME FİZYOLOJİSİ

Dış kulak sesleri atmosferden toplayıp orta kulağa iletir. Orta kulak ses dalgalarının iç kulağa iletilmesini ve şiddetli ses dalgalarından iç kulağın korunmasını sağlar.

Hava yoluyla gelen ses dalgaları sıvı ortama geçerken yaklaşık 30 desibellik bir ses kaybına uğrar. Orta kulak meydana gelen bu kaybı sesin şiddetini artırarak yeniden kazandırır. Bunu sağlayan; Timpanik membranın etkin vibrasyon yüzeyinin oval pencerenin etkin vibrasyon alanından daha yüksek olması, kemikçik zincirin kaldıraç etkisi ve timpanik membranın iç bükey olmasıdır(Byron J.Bailey& Jonas T. Johnson,2011).

Kohleada işitme fonksiyonu;

İnsan kohleası; scala vestibuli, scala timpani, scala media adı verilen 3 bölümden oluşur. Scala vestibuli ve scala timpanide 4 mEq/L potasyum ile 139 mEq/L sodyum konsantrasyonu olan perilenf sıvısını içermektedir ve bu içeriğiyle perilenf ekstraselüler sıvıya benzemektedir.

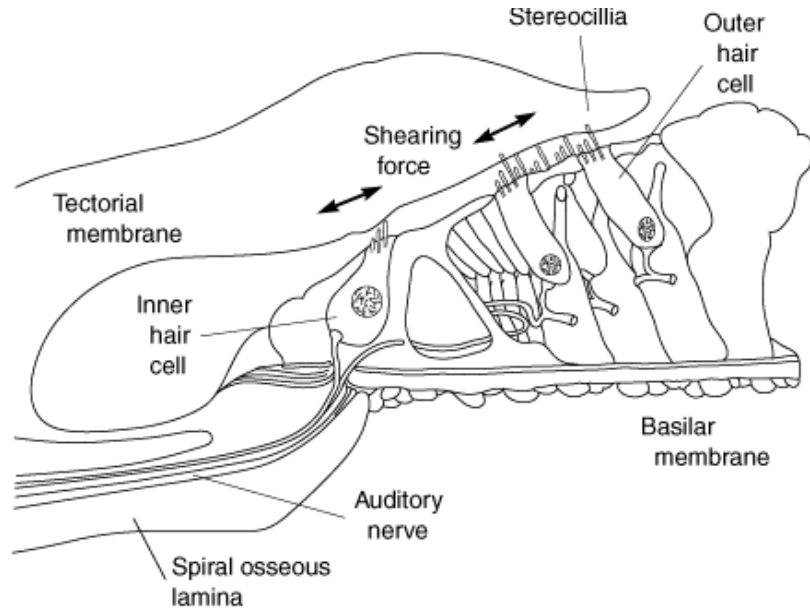
Scala media; Reissner membranı, baziller membran, lamina spiralis ossea ve lateral duvar ile çepeçevre sarılmıştır. Scala mediada 144 mEq/ L potasyum ve 13 mEq/L sodyum

konsantrasyonu olan endolenf bulunmaktadır. Endolenf intraselüler sıvıya benzemektedir. Scala media tabandan apekse doğru yavaşça düşen yaklaşık 80 milivoltluk bir pozitif direkt akım dinlenme potansiyeline sahiptir. Bu endokohlear potansiyel stria vaskularis tarafından sağlanmaktadır.

Akustik enerji; kohleaya, oval penceredeki stapes tabanının piston benzeri hareketleri ile erişmekte ve direkt olarak scala vestibulinin perilenfi ile eşleşmektedir.

Corti organı, baziler membran ve lamina spiralis osseaya dayanmaktadır. Corti organının önemli bileşenleri; dış ve iç tüylü hücreler, destekleyici hücreler (Deiters, Hensen, Claudius), tektorial membran ve retiküler laminadır. Destek hücreler Corti organı için yapısal ve metabolik destek sağlamaktadır.

Dış ve iç tüylü hücreler, mekanik (akustik) enerjinin elektriksel (nöral) enerjiye dönüştürülmesinde önem taşımaktadır. Dış ve iç tüylü hücreler hem morfolojik açıdan hemde nöral inervasyon açısından farklılık göstermektedir (Byron J.Bailey & Jonas T. Johnson, 2011).



Şekil 2.1 : Corti Organı

Source: Lalwani AK: *Current Diagnosis & Treatment in Otolaryngology – Head & Neck Surgery*, 2nd Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Kohlear sinirin hücre gövdesi olan spiral gangliyon, beyin sapının kohlear nükleusuna akson göndermekte, dendritleri ise lamina spiralis ossea aracılığıyla temporal kemikte ilerlemektedir. Kohlear sinire ait 50.000 nöronun %90-95 i direkt olarak iç tüylü hücrelerle sinaps yapmaktadır. Bunlar Tip 1 nöronlar olarak adlandırılır. Kalan %5-10 luk kısım dış tüylü hücreleri inerve etmektedir. Bunlarda Tip 2 nöronlardır. Her bir Tip 2 nöron 10 kadar dış tüylü hücreyi inerve etmek için kollara ayrılmaktadır. Kohlea'nın aferent inervasyonun yanında, ipsilateral ve kontralateral superior olivar kompleksten kaynaklanan yaklaşık 1800 eferent lif de bulunmaktadır.

Kohlea içindeki enerji dönüşümü, akustik enerjiyle başlayan stapesin hareketlenmesine yanıt olarak baziler membranın hareketlenmesi tarafından başlatılmaktadır. Baziler membranın hareketlenme şekli, uzunlamasına ilerleyen dalgalar şeklindedir. Bazal kısımda yer alan baziler membran apikal kısımdakine oranla daha gergindir. Uzunlamasına dalgalar sürekli tabandan apekse doğrudur. Yüksek frekanslı seslerin etkisiyle beliren dalga, kohleanın taban bölgesinde maksimal amplitüde ulaşır. Düşük frekanslı seslerle ortaya çıkan dalgalarda apikal bölgede maksimuma ulaşır.

Sterosilia-tüylü hücre kompleksi, enerjinin dönüşümünde önemli rol oynamaktadır. Sterosilialar, kutikuler plakaya sokulan aktin filaman demetleridir. Ayrıca kendi aralarında çapraz bağlar bulunmaktadır. İç tüylü hücrelerin sterosiliaları membrana tectoria ile temas etmezken, dış tüylü hücrelerin en uzun tüyleri membrana tectoria ile direkt temas halindedir. Sterosiliaların ilerleyen dalga ile defleksiyonu, sterosilia ucundaki spesifik olmayan iyon kanallarını açmakta ve kapamakta, dolayısıyla reseptör hücreye potasyum akımına neden olmaktadır. Potasyum iyonlarının duyu hücresine akışı sterosiliadaki iyon kanallarının açılıp kapanmasıyla ayarlanır. Sonuç olarak ortaya çıkan intraselüler depolarizasyon, kalsiyum içeren bir enzim akışına yol açmaktadır. Bu da sonunda sinapslardan kimyasal enzimlerin salınmasına ve sonrasında aferent sinir liflerinin aktivasyonuna neden olmaktadır.

Kohlear amplifikatör etki (kohlear düzenleyici etki);belirli bir kohlea bölümünde, en hassas olduğu frekans civarındaki basiler membran bölümlerinin hareketlenmesinin dış tüylü hücreler tarafından güçlendirilmesidir. Bir bakış açısına göre bu mekanizma elektriksel uyarıya yanıt olarak dış tüylü hücrelerin prestin adı verilen protein sayesinde kasılma ve uzamasına dayandırılmaktadır. Başka bir bakış açısı hızlı hareket eden potasyum ve kalsiyum iyon kanallarının bu sistemin regülatörü olduğunu söylemektedir.

Kohlear potansiyeller;

Kohleada dört temel potansiyel kaydedilebilir. Endolenfatik (endokohlear) potansiyel, kohlear mikrofonik potansiyel, summasyon potansiyeli, birleşik sinir aksiyon potansiyeli. Endolenfatik potansiyel scala mediada kendiliğinden kaydedilen 80-100 mv luk doğru akım potansiyelidir. Bu potansiyel stria vaskularis tarafından meydana getirilir.

Kohlear mikrofonik potansiyel dış tüylü hücrelerden potasyum iyonunun mevcut akışını temsil etmekte ve bu baziler membran hareketiyle değiştirilen dış tüylü hücrelerin elektriksel direnci olarak nitelendirilir. Bu akım potansiyeli dış tüylü hücrelerin varlığına bağlıdır ve baziler membranın hareketini yansıtır.

Sumasyon potansiyeli kohleada sese yanıt olarak kaydedilen doğru akım potansiyelidir. Sumasyon potansiyeli dış tüylü hücrelerin uyarana yanıt olarak beliren intraselüler potansiyellerinin neden olduğu doğru akım değişikliğini yansıtır. İç tüylü hücreler daha az oranda bu potansiyele katkıda bulunur.

Tüm sinir ya da kohlear sinir birleşik aksiyon potansiyeli, kohlear sinir liflerinin ya hep ya hiç şeklinde uyarılmasından doğmaktadır. En etkin şekilde yuvarlak pencere ya da kohlear sinir yakınına yerleştirilen bir elektrot ve hızlı başlangıçlı yüksek frekans sinyalleri ile kaydedilmektedir.

Sekizinci sinir fizyolojisi; kohlear sinir insanlarda yaklaşık 30.000 liften oluşur. Nöronların %90-95 i Tip 1 dir ve iç tüylü hücrelerle, %5-10 u Tip 2 dir ve dış tüylü hücrelerle bağlantılıdır.

İşitsel merkezi sinir sistemi; tüm kohlear sinir aferentleri kohlear nükleusa gelir. Buradan çıkan lifler kontralateral ve ipsilateral superior olivar komplekse gelir. Ardından bu lifler inferior kollikulusa oradanda işitsel kortekse gelir(Byron J.Bailey& Jonas T. Johnson,2011).

2.3)İŞİTSEL İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Periferik ve santral işitsel işlevlerin değerlendirilmesi için birçok test kullanılmaktadır.

2.3.1)SAF SES ODYOMETRİ

İşitme duyarlılığının ölçülmesinde en yaygın olarak kullanılan test tekniğidir. Bu test tekniğinde kullanılan uyaran tipik olarak 250,500,1000,2000,4000 ve 8000 hertz (Hz)

teki oktav frekanslar ve 3000 ve 6000 Hz de kullanılan interoktav frekanslı saf seslerdir. Genellikle işitme eşik test sonuçları odyogram şeklinde grafik formatında gösterilir.

Uyaran şiddetinin birimi desibel (dB) dir ve logaritmik bir ölçümdür. Kısaca sesşiddetiyle bağlantılı olarak $dB = 10 \log_{10} (\text{ses şiddeti/referans şiddeti})$ veya ses basıncı için $dB = 20 \log_{10} (\text{ses basıncı/ referans basıncı})$ olarak tanımlanır.

Erişkin hastanın odyolojik değerlendirilmesinde, saf ses ya da konuşma sinyalleri ile saptanan işitme eşikleri, bu uyarıların her bir kulağa hava iletimi yoluyla, ayrı ayrı kulaklıklarla iletilmesi suretiyle elde edilir. Mastoid kemiğe yerleştirilen ossilatör veya vibratör yardımıyla kemik yoluyla iletim gerçekleştirilir.

Yetişkin hastalarda saf ses odyometri testinde, işitme eşik ortalaması 0-20 dB arasında saptandığında işitme normal sınırlarda kabul edilirken, çocuklarda 15 dB i aşmayan eşikler normal işitme kabul edilir. İşitme eşik ortalaması 21-40 dB arasında ise hafif işitme kaybı,41-60 arasındaysa orta işitme kaybı,61-80 ileri işitme kaybı, 81 ve üzerindeki ortalamalar ise çok ileri derecede işitme kaybı olarak kabul edilir(Jerger J,1980). Konuşma frekansları aralığındaki işitme duyarlılığı 500,1000 ve 2000 Hz frekanslardaki saf ses işitme eşiklerinin ortalamasının hesaplanmasıyla bulunur (saf ses ortalaması SSO).

İşitme kaybının tipinin anlaşılması için , hava ve kemik yolu sinyalleriyle elde edilen işitme eşikleri karşılaştırılır. Hava ve kemik yolu işitme eşiklerinin her ikisinde normalden daha düşük ve bu iki eşik arasında hemen hemen hiç aralık yoksa (veya 5-10 dB gibi sınırlı hava kemik aralığı elde edilirse) işitme kaybı sensorinöral, normal sınırlardaki kemik yolu eşğine karşılık hava yolu eşği normalden daha düşük ise iletim tipi, kemik yolu eşiklerinde kayıp ile birlikte aynı kulakta hava kemik eşik aralığının 15 dB veya üzerinde bulunması durumunda ise mikst tip işitme kaybından söz edilir. Sensorinöral işitme kayıpları genellikle tiz frekanslarda belirginleşmektedir(Byron J.Bailey& Jonas T. Johnson,2011).

2.3.2) KONUŞMA ODYOMETRİSİ

Konuşma odyometrisinin amacı, bir hastanın konuşma sinyallerini ne kadar iyi duyduğunu ve anladığını ortaya çıkarmaktır. Konuşma odyometrisi, uyaran olarak kullanılan sözcükler için işitme duyarlılığını veya sözcükleri tanıma becerisini (yüzde olarak konuşmayı ayırt etme skoru tarzında) belirlemek için kullanılır.

Türkçede üç heceli sözcüklerin anlaşılma eşiği, konuşmayı anlama eşiği olarak adlandırılır. Konuşmayı anlama eşiği, hastaların sözcüklerin yaklaşık %50 sini doğru tekrar edebildiği en düşük şiddet düzeyidir.

Konuşmayı ayırt etme skoru (Speech Discriminasyon), bir kişinin konuşma seslerini işleme ve anlama becerisini öngörmek için kullanılan bir yaklaşımdır. 25 veya 50 tek heceli sözcük kulaklık aracılığıyla hastanın kulağına iletilir. Hasta tarafından tamamen doğru tekrarlanan sözcüklerin yüzdesi konuşmayı ayırt etme skorudur(Byron J.Bailey& Jonas T. Johnson,2011).

2.3.3) AKUSTİK İMMİTANS ÖLÇÜMLERİ

Akustik immitans ölçümleri, orta kulak işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılır.

Timpanometri; bu test orta kulağın işlevi ve timpanik membranın integrasyonunu ölçmek için kullanılan duyarlı bir tekniktir. Orta kulağın kompliansı (sertliğin derecesi), timpanogramın dikey boyutunu oluşturur. Temel olarak üç timpanogram tipi vardır. Normal veya Tip A timpanogramda tepe noktası 0-100 mm H₂O aralığındadır. Tip B timpanogramda herhangi bir tepe noktası bulunmaz. Tip B timpanogram orta kulakta sıvı olduğunda ya da Timpanik Membran perforasyonunda görülür. Tip C odyogramda tepe noktası vardır ancak bu tepe noktası -100 mm H₂O yu aşmaktadır. Tip C timpanogram Östaki Disfonksiyonu'nda ya da Efüzyonlu Otit Media'da Tip B timpanogram gelişmesinden önce ortaya çıkabilir. Tip As kompliansın tepesi normal kompliansın çok altındadır, Tip Ad de ise kompliansın tepesi normal kompliansın üstündedir.

Akustik (Stapes) Refleksi Ölçümleri; yüksek şiddetteki ses düzeylerinde ortaya çıkan stapes kası kasılmalarının dolaylı bir biçimde kaydedilmesi, akustik refleks testinin temelini oluşturur. Akustik refleks ölçümü, orta kulakla beyin sapı arasındaki işitsel sinir sisteminin durumuna yönelik hızlı ve objektif bilgi sağlar. İpsilateral ve kontralateral akustik refleks bulgularına bakılarak orta kulak, kohlea, kohlear sinir, beyin sapı ve fasial sinir işlev bozuklukları hakkında bilgi sahibi olunabilir(Byron J.Bailey& Jonas T. Johnson,2011).

2.3.4) İŞİTSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER

İşitsel Beyin Sapı Yanıtları; İşitsel uyarılmış yanıtlar,sese karşı ortaya çıkan yanıtın elektrofizyolojik yöntemlerle kaydedilmesidir.ABR(işitsel uyarılmış beyinsapı yanıtları) testi kliniklerde en sık kullanılan testtir. ABR testinde genellikle kısa süreli bir akustik

uyaran tarafından ortaya çıkarılan elektriksel potansiyeller, test edilen kişinin alnına ve kulak çevresine yapıştırılan disk elektrotlar aracılığıyla kaydedilmektedir. ABR de beş dalga elde edilir. ABR de 1. Dalga periferik işitsel işlevleri yansıtır. Dalgalar arası aralıklar iletim ve sensorinöral işitme kaybından etkilenmeden, retrokohlear işlevi yansıtır.

Yeni geliştirilen bir teknik olan ASSR (İşitsel Sürekli Potansiyeller) de ABR deki gibi klik sesi yerine devamlı saf ses verilir. ABR'ye üstünlüğü 80 dB'i aşan işitme kayıplı çocukların işitme duyarlılıklarının gösterilmesi için uygun bir yöntemdir.

Elektrokoleografi; genellikle kohlea ve kohlear sinirin işlevinin monitorizasyonunda kullanılan bir testtir. EcochG (Elektrokohleografi) Meniere, Perilenf Fistülü ve Otoimmün İşitme Kayıplarının tanısında kullanılabilir.

Kortikal İşitsel Uyarılmış Potansiyeller; beyin sapından ötede talamus, hipokampus, internal kapsül ve korteksten kaynaklanır(Byron J.Bailey& Jonas T. Johnson,2011).

2.3.5) OTOAKUSTİK EMİSYONLAR

Otoakustik emisyonlar, spontan olarak veya sıklıkla akustik uyarana yanıt olarak kohleada üretilen düşük şiddette seslerdir. OAE (Otoakustik Emisyonlar) özellikle dış tüylü hücreler olmak üzere kohleanın değerlendirilmesinde objektivite ve doğrulukla birleşince, işitme taraması testi olarak kullanılabilceği gibi sensorinöral patolojilerin ayırıcı tanısında yararlı olabilir(Byron J.Bailey& Jonas T. Johnson,2011).

2.4)TİNNİTUS

2.4.1)TANIMI

Tinnitus (çınlama),dışarıdan bir uyarın olmaksızın ses algılanması anlamına gelir(Cumming Charles W, 2007). Başka bir deyişle kafa içinden köken alan bir sesin bilinçli bir şekilde algılanması olarak tanımlanabilir(Çelik O,2007).

2.4.2) EPİDEMİYOLOJİ

Tinnitus'un görülme sıklığı , tinnitusun tanımlanma şekline ve örnek alınan topluluğa bağlı olarak %3 ile %30 arasındadır(Heller Aj,2003). Genel toplumun yaklaşık %17 sini , yaşlı topluluğun ise %33 ünü etkileyen tinnitus , işitme sisteminin en yaygın semptomlarından biridir(Çelik O,2007). Otuzlu yaşlarda yaklaşık %7 iken 80 li yaşlarda bu oran %21 olarak bulunmuştur(Hoke M,1991). Bir başka açıdan tinnitus yaşam boyunca en

çok 40-80 yaşları arasında görülmektedir. Her iki cinsiyeti eşit oranda etkiler ve hastaların %50 sinde bilateraldir(Meyerhoff WL,1991).

İşitme azlığında tinnitus prevalansını etkileyen önemli faktörlerdendir. İşitme seviyesi düştükçe tinnitus prevalansı artar(Chung DY,1984).Yüksek sese ve gürültüye maruziyetinde tinnitus prevalansını artırdığı saptanmıştır(Rosenhall U,1991).Tinnitus frekansı genelde 1-10 kHz arasındadır. Bununla birlikte en sık 3-5 kHz arasında olduğu ve alçak frekanslarda daha fazla görüldüğü gözlenmiştir(Meyerhoff WL,1991).

2.4.3)PATO FİZYOLOJİSİ

İşitme sistemi; corti organı, spiral laminanın periferik lifleri, çoklu aferent ve eferent yollar ve santral sinir sisteminin üst merkezlerindeki kompleks entegrasyonu sağlayan pek çok santral nükleusu kapsayan karmaşık bir yapıdır(Çelik O,2007). Tinnitus bir hastalık değil bir semptomdur ve tinnitusa neden olabilecek birçok hastalık bulunmaktadır. Tinnitusla ilgili birçok patofizyolojik mekanizma ortaya konmuştur(Moller AR,1984)

Tinnituslu olguların çoğunda kohlea yada kohlear sinir hastalıkları bulunur yani kaynak periferdir. Tinnitusun oluşumu ve algılanması birbiriyle ilişkili pekçok farklı mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlar; dış ve iç tüylü hücre sistemindeki uyumsuz hasarlanma, VIII. Kranial sinir lifleri arasındaki çapraz bağlantılar, kohleadaki iyonik dengesizlik, kohlear nörotransmitter sistem fonksiyon bozukluğu, efferent sistemin heterojen aktivasyonu, tip 1 ve tip 2 kohlear aferentlerin heterojen aktivasyonudur. Bu hipotezlerden dış ve iç tüylü hücrelerdeki uyumsuz hasarlanma hipotezi, diğer çalışmalar arasında bağlantı kurmaya yardımcı olur. Bu hipoteze göre tinnitus oluşumu iç tüylü hücreler korunurken dış tüylü hücrelerin zarar gördüğü veya geçici fonksiyon kaybına uğradığı baziler membran bölgesinde gerçekleşmektedir. Bu teori işitme kaybı olmayan hastalardaki tinnitusun, dış tüylü hücrelerin %30 undan fazlasının diffüz hasarlanmasına bağlı olduğunu ve bununla saptanabilir işitme kaybına neden olmadığını açıklamaktadır. Sonuç olarak dış ve iç tüylü hücrelerdeki uyumsuz hasar nedeniyle kohleanın etkilenen bölümüne uyan frekansa yakın frekansta tinnitus oluşabilir(Jastreboff PJ,1993).

Tinnitus modellerinden başka bir tanesi de dış uyaran olmadan işitme siniri liflerindeki spontan nöral aktivitedir(Çelik O,2007).

Vitamin B12 eksikliğinin periferik ve santral nörolojik patolojiye yol açarak işitme yolları fonksiyon bozukluğuna neden olduğu ve tinnitusa yol açtığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir(Çelik O,2007).

2.4.4)SINIFLANDIRMA

Tinnitus muayene eden kişinin tinnitusu algılamasına bağlı olarak objektif ve subjektif olarak ikiye ayrılır. Aynı zamanda hasta tarafından algılanan sesin niteliğine göre pulsatil ve pulsatil olmayan olarak da sınıflandırılabilir. Ayrıca pek çok otorite, tinnitusu sınıflandırma açısından pek çok sistem önermiştir, bunlar tinnitusun niteliği ile hastanın üzerindeki etkileri birleştiren değişik sistemlerdir. Pulsatil tinnitus objektif ya da subjektif olabilir ancak pulsatil olmayan tinnitus genellikle subjektiftir (Cumming Charles W,2007).

PULSATİL TİNNİTUS

Pulsatil tinnitus genellikle vaskuler nedenlerle ortaya çıkmaktadır.

Tablo 2.1:Pulsatil tinnitus nedenleri (Cumming Charles W,2007)

Arteriel nedenler	Venöz nedenler;
Arteriovenöz fistül veya arteriovenöz malformasyon	Pseudotümör serebri
Paraganglioma	Venöz üfürüm
Karotis arter stenozu	Juguler bulbus anomalisi
Diğer aterosklerotik hastalıklar	Vaskuler olmayan nedenler
Arterial diseksiyon	Palatal myoklonus
Persistan stapediaal arter	Tensor timpani ya da stapediaal kasların myoklonusu
İntratimpanik karotis arter	Kafa tabanının veya temporal kemiğin vaskuler neoplazileri
VIII. Kranial sinirin vaskuler sıkışması	
Kardiak outputun artması	
Kemik içi nedenler (paget, otoskleroz)	

PULSATİL OLMAYAN TİNNİTUS

Genellikle subjektiftir ve tinnitusun en yaygın formudur. Pek çok olguda işitme kaybıyla birlikte ancak normal işitme ile de ortaya çıkabilir. Subjektif tinnitusun patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Öne sürülen pek çok teori vardır(Cumming Charles W,2007).

Pulsatil olmayan tinnitusa Sensorinöral tinnitus da denir.

Tablo 2.2:Pulsatil olmayan tinnitus nedenleri (Çelik O,2007)

Otolojik nedenler	Metabolik nedenler
Retrokohlear: iç kulak kanalı, serebellopontin köşe ve santral sinir sistemi patolojileri	Hipotroidi Hipertroidi
Kohlear: presbiakuzi, akustik travma, meniere hastalığı, otoskleroz, labirentit	Vitamin B 12 eksikliği
Orta kulak patolojileri: efüzyon, kemikçik sistem bozukluğu, kolestatom, tümörler	Hiperlipidemi
Dış kulak kanalı: buşon, yabancı cisim, enfeksiyon, tümörler, atrezi	Diabetes mellitus
	Çinko, bakır, demir eksikliği

Nörolojik nedenler	Farmakolojik nedenler
Kafa travması	Aspirin
Multipl skleroz	Nonsteroid antiinflamatuvar nedenler
Menenjit sonrası	Aminoglikozidler
Dental nedenler	Psikolojik nedenler
Costen sendromu	Depresyon
	Anksiyete

2.4.5) TİNNİTUSLU HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tinnitus bir hastalık değil bir semptomdur bu nedenle tam bir değerlendirme için anamnez ve fizik muayene ile başlanmalıdır.

Anamnezde; sesin tipi, lokalizasyonu, yoğunluğu, belirli durumlarla ve fiziksel stimuluslarla ilişkisi, başlangıç yaşı, progresyonu, odyovestibuler semptomlarla ilişkisi, hastanın özgeçmişi, varsa kullandığı ilaçlar dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır(Noell CA,2003).

Tam bir otonörolojik muayene yapılmalı ve bulgular not edilmelidir. Takiben ön tanıma yönelik temel laboratuvar testler; hemogram, sedimentasyon hızı, lipid ölçümleri, elektrolit değerleri, kan glikozu, tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır(Noell CA,2003).

Tinnitus'un ilk değerlendirmesinde saf ses ve konuşma odyometrisinden oluşan odyolojik testler yapılmalıdır(Cumming Charles W,2007).

Hastanın semptom ve bulguları ışığında ön tanıya yönelik radyolojik incelemeler (magnetik rezonans, bilgisayarlı tomografi, doppler ultrason vb.)yapılabilir. Ancak tüm tinnitus hastalarında radyolojik inceleme gerekli değildir. Pulsatil olmayan subjektif tinnituslu hastalarda muayene normale ve işitme testlerinde asimetrik bulgu yoksa görüntülemeye gerek yoktur(Noell CA,2003, Cumming Charles W,2007,).

Tinnitusun ciddiyeti pek çok yolla tanımlanabilir ve nitelendirilebilir. Tinnitus Handikap Anketi(Kuk FK,1990), Tinnitus Ciddiyet İndeksi (Tinnitus Derece İndeksi) (Meikle MB,1995,Dağlı M,2007)ve Tinnitus Handikap Envanteri gibi araçlar tinnitusun ciddiyetini değerlendirmek için kullanılmıştır. Tüm bu anketler tinnitus ciddiyeti için güvenilir bir kaynak olsa da kısa ve öz olması bakımından en kolay olanı Tinnitus Ciddiyet İndeksidir. Biz de bu çalışmamızda Tinnitus Derece İndeksini kullandık.

2.4.6) TEDAVİ

2.4.6.1) MEDİKAL TEDAVİ

Cerrahi olmayan tinnitus tedavisinin hedefinin, hastanın tinnitusu fiziksel olarak algılayışını ortadan kaldırmak veya maskelemek olması gerekmez. Pek çok vakada bu mümkün değildir. Başarılı tinnitus tedavisi hastaların çınlamaya daha az ilgi göstermelerini sağlamaktır. Tinnitus tedavisinin esas hedefi her bir hasta için tinnitusun ciddiyetini azaltmaktır (Cumming Charles W,2007). Hastaya öncelikle tinnitusun hayatı tehdit edecek

bir durum olmadığı söylenmeli ve hastaya bulunan tedavi yöntemleri sunulmalıdır (Noell CA,2003).

Hastada tinnitusa neden olabilecek ilaç kullanımını ya da sistemik patolojiler varsa öncelikle onlar tedavi edilir(Noell CA,2003).

Günümüze kadar pek çok araştırmacı tinnitus için çok sayıda tedavi yöntemi önermiştir. Ancak tinnitus tedavisinde halen Amerikan Besin ve İlaç Yönetiminin onayladığı farmakolojik ajan bulunmamaktadır (Parnes SM,1997).

Tinnitus tedavisinde kullanılan ilaçlar; Betahistin Hidroklorür ve Ginkgo Biloba Ekstreleri, Vitaminler, Antihistaminikler ve Dekonjestanlar, Magnezyum sülfat, Barbituratlar, Mepobomad, Reserpin, Lokal Anestezikler, Antidepresanlar, Misoprositol, Baklofen, Siklandelate vb dir (Çelik O,2007). Ayrıca melatonin, çinko, sarımsak gibi tedavilerde denenmektedir (Smith G,2013).

2.4.6.2) CERRAHİ TEDAVİ

Otoskleroz, akustik nörinom, Meniere Hastalığı, vaskuler patolojiler gibi tinnitusa neden olan patolojilerde cerrahi tedavi sonrası tinnitusta azalma görülür(Çelik O,2007).

2.4.6.3) DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ

- Elektriksel uyarı
- Elektroşok Tedavisi
- Maskeleme Tedavisi
- Retraining Terapi

2.4.6.4)ALTERNATİF TEDAVİLER

- Lazer
- Hipnoterapi

2.5) HİPERLİPİDEMİ

Hiperlipidemi tüm dünyada hekimlerin çok sık karşılaştığı ve tedavi edilmezse ciddi aterosklerotik hastalıklara ve mikrovasküler bozukluklara neden olan bir hastalıktır. Özellikle endüstrileşmiş ülkelerde ölüm nedenlerinin büyük bir çoğunluğunu oluşturan kardiovasküler hastalıklar, iskemik inme ve periferik arter hastalıklarının patogenezinde rol oynamaktadır.

2.5.1) TANIMI

Hiperlipidemi plazmada bulunan kolesterol ve trigliserit düzeylerinin beklenen normal değerlerden yüksek olması anlamına gelir (Tangı Fatih,2012).

2.5.2) SINIFLANDIRILMASI

Hiperlipidemiler 2 gruba ayrılabilir. Eşlik eden herhangi bir sebebe bağlı olmayıp muhtemelen genetik geçiş gösteren lipid bozuklukları primer lipid bozuklukları olarak adlandırılırken (Tablo 2.3), eşlik eden bazı sebeplere bağlı oluşan lipid bozuklukları sekonder lipid bozuklukları olarak adlandırılır(Tablo2.4) (Tamer İ,2008).

Tablo 2.3 : Primer lipid ve lipoprotein bozuklukları

Ailesel lipoprotein lipaz eksikliği
Ailesel ApoC2 eksikliği
Ailesel HL eksikliği
Ailesel Hipertrigliseridemi
Ailesel Dislipoproteinemi
Ailesel Hiperkolesterolemi
Ailesel defektif ApoB
Ailesel kombine hiperlipidemi
Poligenik Hiperkolesterolemi
Ailesel ApoA1 defekti
Ailesel Hipoalfalipoproteinemi

Ailesel Hiperalfalipoproteinemi
Tangier hastalığı
Ailesel LCAT eksikliği
Kedi gözü hastalığı
Ailesel CETP eksikliği
Abetalipoproteinemi

Tablo 2.4: Sekonder lipid ve lipoprotein bozuklukları

Obezite
İnsülin direnci/ Tip 2 diabet
Tip 1 diabet (kontrolsüz)
Alkol
Hipotroidizm
Gebelik
Nefrotik sendrom
Kronik böbrek yetmezliği
Obstrüktif karaciğer hastalığı
Akromegali
Glikojen depo hastalığı
Anoreksiya nervoza
Lipodistrofiler
Akut intermittant porfiria
Östrojenler, Progestinler, Androjenler, Glukokortikosteroidler
Tiazid diüretikler, B Blokerler, Siklosporin, İzotretionin

2.5.3) HİPERLİPİDEMİNİN VASKULER YATAK VE KOHLEA ÜZERİNE ETKİLERİ

Kanda kolesterol düzeyleri artınca, LDL kolesterol oksitlenir ve özellikle büyük ve orta çaplı damarlarda intima tabakasında birikir. Lipidlerin intimada birikmesi inflamatuvar süreçlerin başlamasına neden olur. Ardından lökositler ve düz kas hücreleri bu bölgeye göç eder. Oluşan plak etrafında ekstraselüler matriks artar. Son olarak aterosklerotik plak üzerinde pıhtı oluşması nedeniyle hedef organa giden kan akımı azalır (Ertan Ç,2007).

Hiperlipideminin büyük ve orta çaptaki damarlarda ateroskleroz oluşumuna neden olmasının yanısıra mikrovasküler etkileri nedeniyle duyma fonksiyonları üzerinde de negatif etkisi vardır (Sidman JD,1988). Hiperlipidemide kan viskozitesi artar ve endotelden NO salınımı azalır sonuç olarak kohlear mikrosirkülasyon bozulabilir (Feron O,2001). Kohlear kan akımı değişikliklere duyarlıdır ve perfüzyonun bozulması Corti organında kısa sürede disfonksiyona neden olabilir (Miller JM,1995). Ayrıca kanda artan kolesterol dış tüylü hücrelerin lateral duvar membranına integre olarak hücrenin hareketliliğini azaltabilir (Nguyen TV,1998,Canis M,2009). Bu ve birçok nedenden dolayı hiperlipidemi işitme fonksiyonlarında bozulmaya ve tinnitusa neden olabilir.

2.5.4) TANISI

Hiperlipidemi tanısında öncelikle hastanın kardiovasküler risk faktörleri değerlendirilir. Ardından kanda kolesterol düzeyleri ölçülerek tanı konur. En aterojenik lipoprotein olan LDL kolesterol tedavide primer kriter olarak değerlendirilir (Tamer İ,2008).

Tablo 2.5:LDL kolesterol hedeflerini belirlemede majör risk faktörleri (Tamer İ, 2008)

Sigara kullanımı

Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140 / 90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)

Düşük HDL kolesterol düzeyi (Erkeklerde < 40 mg/dl; kadında < 45 mg/dl)

Ailede erken KKH öyküsü (Erkeklerde < 55 yaş; kadında < 65 yaş)

Yaş (Erkek ≥ 45 yaş; kadın ≥ 55 yaş)

HDL ≥ 60 mg/dl ise yukarıdaki risk faktörlerinden biri eksilmiş kabul edilir.

2.5.5) TEDAVİSİ

Hiperlipidemi tedavisinde öncelikle hastada kolesterol yüksekliğine neden olan herhangi bir sebep varsa bu sebebe yönelik tedavi planlanır. Ardından risk faktörleri hesaplanır ve LDL kolesterol düzeylerine göre tedavi planlanır. Hiperkolesterolemi tedavisi yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal tedavi olarak 2 kısımda gerçekleştirilir. (Sansoy V,2011). Tedavi ile ilgili tedavi stratejileri Tablo 2.6 da gösterilmektedir.

Tablo 2.6: Toplam kardiyovasküler risk ve LDL kolesterol düzeylerine bağlı tedavi stratejileri (Sansoy V,2011)

Toplam KV risk (SCORE)	LDL-K düzeyleri				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70-<100 mg/dL 1,8-2,5 mmol/L	100-<155 mg/dL 2,5-4.0 mmol/L	155-<190 mg/dL 4.0-<4,9 mmol/L	>190 mg/dL >4,9 mmol/L
<1	Lipit düzeylerine yönelik girişime gerek yok	Lipit düzeylerine yönelik girişime gerek yok	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği, kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisini düşünün
Sınıf/Düzye ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1-<5	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği, kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisini düşünün	Yaşam tarzı değişikliği, kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisini düşünün	Yaşam tarzı değişikliği, kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisini düşünün
Sınıf/Düzye ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥5-<10 risk veya yüksek risk	Yaşam tarzı değişikliği, ilaç tedavisini düşünün*	Yaşam tarzı değişikliği, ilaç tedavisini düşünün*	Yaşam tarzı değişikliği ve hemen ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve hemen ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve hemen ilaç tedavisi
Sınıf/Düzye ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 veya çok yüksek risk	Yaşam tarzı değişikliği, ilaç tedavisini düşünün*	Yaşam tarzı değişikliği ve hemen ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve hemen ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve hemen ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve hemen ilaç tedavisi
Sınıf/Düzye ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

* Miyokart enfarktüsü geçiren hastalarda LDL-K düzeyleri göz önüne alınmaksızın statin tedavisi düşünülmelidir. ^{13,14}

^aÖnerilerin sınıfı

^bKanıt düzeyi. A: 15-41 düzeyinin referansları.

KV = kardiyovasküler; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol.

2.5.5.1) YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİ

Yaşam tarzı değişiklikleri hiperlipidemi tedavisinin her aşamasında önemli bir rol oynar. Kilo vermek, fiziksel aktivitenin artırılması, alkol ve sigara kullanımının bırakılması, diyetle lif tüketiminin artırılması, diyetle trans ve doymuş yağ asidi alımının azaltılması, diyetle doymamış yağ asidi alımının artırılması vb. öneriler bu grupta yer almaktadır (Sansoy V,2011).

2.5.5.2) İLAÇ TEDAVİSİ

Hiperlipidemi tedavisinde ilaç tedavisi önemli bir yer tutmaktadır. Kolesterol düşürücü ilaçlar; Statinler, Safra asidi sekestranları, Kolesterol emilim inhibitörleri, Nikotik asit ve bu ilaçların çeşitli kombinasyonlarıdır (Sonsoy V,2011).

Burada hiperlipidemi tedavisinde en sık başvurulan ve çalışmamızda kullanılan statin grubu ilaçlar ele alınacaktır.

2.6) STATİN GRUBU ANTİHİPERLİPİDEMİK İLAÇLAR

Kan kolesterol düzeyini düşürmek için pek çok farklı ilaç grubu geliştirilmiştir. Klinik çalışmalara göre en çok reçete edilen lipid düzenleyici ilaçlar HMG KO-A (3 hidroksi-3- metilglutaril koenzim A) redüktaz inhibitörleridir(Aktürk O,2006).

Statinler ilk olarak bir küf olan *Penicillium citrinium*'dan izole edilmişler ve 1976'da Endo ve meslektaşları tarafından kolesterol sentezi inhibitörü olarak tanımlanmışlardır. Ardından Brown ve arkadaşları tarafından (1978) statinlerin HMGCoA redüktaz enzimini inhibe ederek etki ettiği ortaya çıkarılmıştır. İnsanda çalışılan ilk statin kompaktindir ve daha sonra mevastatin olarak adlandırılmıştır. Fakat Alberts ve arkadaşları insanda kullanımı uygun görülen ilk statin olan ve *Aspergillus terreus*'dan izole edilen lovastatin geliştirmişlerdir. Lovastatin'in Amerikan Besin Ve İlaç Yönetimi (FDA) tarafından kabul edilmesinin ardından bu güne kadar 7 statin daha geliştirilmiştir. Bunlardan lovastatin, simvastatin ve pravastatin fungal kaynaklı HMGCoA redüktaz inhibitörleri iken, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin, pitvastatin ve rosuvastatin tamamen sentetik bileşiklerdir(Aktürk O,2006).

Hâlihazırda klinik kullanımda 7 ayrı statin grubu bulunmaktadır(Aktürk O,2006). Bunlardan Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Pravastatin ve Fluvastatin Türkiye'de kullanılmaktadır. Lovastatin yurtdışında kullanılmakta olup Türkiye'de henüz kullanılmamaktadır. Pitavastatin yurtdışında kullanılmakta olup Türkiye'de tek bir ticari preparatı bulunmakta ve onunda prospektüsü incelenmektedir.

2.6.1) ETKİ MEKANİZMASI

Statinler kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan HMG KOA redüktaz enzimini yarışmalı olarak inhibe eder(Alberts AW,1980).

Statinler hepatosit içerisinde kolesterol sentezini azaltır. Hücre içinde kolesterol seviyeleri azalınca hepatosit yüzeyinde LDL kolesterol reseptörleri artar ve dolaşımdaki LDL ve LDL prekürsörleri hücre içine alınarak dolaşımdan temizlenir(Vaughan CJ,2000).

Statinler orta ve büyük damarlardaki oklüzyonu önlemenin yanı sıra küçük damarlardaki endoteli de direkt olarak etkiler. HMG KOA redüktaz inhibisyonu direkt olarak endotelyal Nitrik Oksit Sentazı aktive ederek Nitrik Oksit (NO) sentezini artırır ve vazodilatasyona neden olur(Brechtelsbauer PB,1994).

Statinler ayrıca trombositlerin aktivasyonunu engeller ve tromboxan A2 deşarjını azaltır. Böylece hiperkolesterolemide oluşan trombotik etki azaltılabilir(Vaughan CJ,2000).

Statinler hiperkolesterolemi olan hastalarda Anjiotensin için olan AT1 reseptörlerinde down regülasyon yapar, Anjiotensin ve Norepinefrinin yaptığı vazokonstriksiyon ve vasküler sensitivitenin azalmasında rol oynar. Özellikle sempatik stimülasyonun rol oynadığı durumlarda kohleadaki AT1 reseptörlerinin modülasyonu, kohlear kan akımının otoregülasyonunu önemli ölçüde değiştirir(Glorioso N,1999).

Statinler plazma viskozitesini azaltır ve böylece mikrosirkülasyonu artırır(Feron O,2001).

Statinler kolesterol seviyelerini düşürerek hiperkolesterolemide görülen dış tüylü hücre membranındaki hareket kaybını geri döndürebilir (Canis M,2011).

2.6.2)KULLANIM ALANLARI

Statinler tüm dünyada hiperlipidemi tedavisinde, aterosklerotik-iskemik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde (kardiovasküler hastalıklar, iskemik inme, periferik vasküler hastalıklar)sıkça kullanılmaktadır(Vaughan CJ,2000). Statinler yukarıda anlatılan etkilerinden dolayı son dönemlerde Ani işitme Kaybı gibi akut sensorinöral işitme kayıplarında, tinnitusta, presbiakuzi tedavisinde de denenmektedir.

2.6.3)YAN ETKİLER

Hepatotoksisite ve Myopati en önemli yan etkileridir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

2012-2013 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji ve Dahiliye Polikliniklerine başvuranve kendi doktorları tarafından herhangi bir nedenle günlük 20-40 mg Atorvastatin, 10-20 mg Rosuvastatin, 20 mg Simvastatin, 20 mg Pravastatin ve 40 mg Fluvastatin grubu ilaç tedavisi başlanacak olan 18-80 yaş arası 84 hasta Kulak Burun Boğaz polikliniğinde değerlendirilerek çalışmaya dahil edildi.

Hasta seçiminde cinsiyet ve sosyal seviye farkı gözetiilmedi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formu alındı.

Tüm hastalar demografik bilgileri açısından ‘Hasta Değerlendirme Formu’ ile yaş, ek hastalık, özgeçmiş, soygeçmiş, sosyoekonomik durum vb. yönlerden değerlendirildi (Tablo 3.3). Sistemik vasküler hastalığı olmayan, Diabetes Mellitus’u bulunmayan ve tinnitusla ilgili herhangi bir medikal tedavi almayan hastalar çalışma kapsamına alındı.

KBB muayenesinde Timpanik membranı intakt olan, herhangi bir orta kulak ya da dış kulak yolu patolojisi olmayan hastalar dahil edildi. Takiben her hastaya odyometrik değerlendirmeler (Saf ses odyometri ve akustik immitans ölçümleri) yapılarak ‘İşitsel Değerlendirme Formu’ dolduruldu (Tablo 3.4). Total sensorinöral işitme kaybı ve iletim tipi işitme kaybı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Asimetrik SNİK olan hastalar iç kulak patolojisi açısından görüntüleme yöntemleri ile değerlendirildi.

Tinnitusu olan hastalar Tinnitus Değerlendirme Formu ile değerlendirildi (Tablo3.5). Objektif tinnitusu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tinnitus Derece (Ciddiyet) İndeksi ile tinnitusun hastalarda neden olduğu fiziksel, emosyonel ve sosyal sorunlar ile uyku problemleri değerlendirildi. On iki sorunun olduğu bu anket sonucunda, Tinnitus semptom skoru hesaplandı ve semptom skoru 1-12 puan arasında olanlar çok hafif tinnitus, 13-24 puan hafif tinnitus, 25-36 puan orta tinnitus, 37-48 puan ciddi tinnitus, 49-60 puan katastrofik tinnitus olarak sınıflandırıldı (Jerger J,1980). Ayrıca tinnitusun şiddeti, sıklığı ve süresi,hastanın çinlamadan rahatsız olma derecesi VAS (Visuel Analog Skala) aracılığıyla sorgulandı. Hastaya çinlamanın şiddeti, sıklığı ve süresi ile rahatsız olma derecesiyle ilgili olarak 0 (hiç yok) ile 10 (dayanılamayacak kadar) arasında bir değer vermesi istendi ve bu parametreler değerlendirildi.

Tablo 3.3: Hasta Değerlendirme Formu

HASTA DEĞERLENDİRME FORMU	TARİH : .../.../.....
1)ADI – SOYADI:	
2)PROTOKOL NUMARASI:	
3)YAŞ: KİLO: BOY: BEDEN KİTLE İNDEKSİ(BMİ):	
4)CİNSİYET: KADIN: ERKEK:	
5)EĞİTİM DURUMU:	
6)MESLEĞİ:	
7)MEDENİ DURUMU: EVLİ: BEKAR: BOŞANMIŞ:	
8)ÇOCUK SAYISI:	
9)AYLIK GELİR DURUMU: >500TL: 500TL-1000TL: 1000-2000TL : 2000TL<	
10)YAŞADIĞI YER: İL MERKEZİ: İLÇE MERKEZİ: BUCAK MERKEZİ: KÖY:	
11)ADRES – TELEFON:	
12)ÖZGEÇMİŞ:	
13)SOYGEÇMİŞ:	
14)HASTANIN PRİMER HASTALIĞI (STATİN KULLANIMINI GEREKTİREN) :	
○HİPERLİPİDEMİ	
○HİPERTANSİYON	
○ KORONER ARTER HASTALIĞI YADA RİSKİ OLMASI (AİLE ÖYKÜSÜ, SİGARA KULLANIMI VB.)	
○AKUT KORONER SENDROM	
○DİYABETES MELLİTUS	
○DİĞER	
15)HASTANIN KULLANDIĞI STATİN GRUBU İLACIN ADI:	
16)HASTANIN KULLANDIĞI STATİN GRUBU İLACIN ORTALAMA KULLANIM MİKTARI VE DOZU:	
17)TİNNİTUS: VAR: YOK:	

Tablo 3.4: İşitsel Değerlendirme Formu

- 1)KBB MUAYENESİ :
- 2)SAF SES ORTALAMASI :
- 3)KONUŞMAYI ANLAMA EŞİĞİ :
- 4)KONUŞMAYI AYIRT ETME ORANI :
- 5)TİMPANOGRAM BULGULARI :
- 6)AKUSTİK REFLEKS EŞİĞİ :

Tablo 3.5: Tinnitus Değerlendirme Formu

1)TİNNİTUSUN SÜRESİ :

2)TİNNİTUS LOKALİZASYONU : SAĞ: SOL: BİLATERAL:

3)EŞLİK EDEN SEMPTOMLAR : UĞULTU: KULAK AĞRISI: İŞİTME AZLIĞI: DİĞER:

4)KBB MUAYENESİ :

5)TİNNİTUS : OBJEKTİF: SUBJEKTİF:

6)TİNNİTUS DERECE ENDEKSİ :

TİNNİTUS	ASLA	NADİREN	BAZEN	SIKLIKLA	DAİMA
1 Sizi rahatsız veya sınırlı hissettiriyormu?	1	2	3	4	5
2 Sizi yorgun veya stresli hissettiriyormu?	1	2	3	4	5
3 Rahatlamanızı güleştiriyormu?	1	2	3	4	5
4 Sessizlikte sizi rahatsız ediyormu?	1	2	3	4	5
5 Konsantrasyonunuzu bozuyormu?	1	2	3	4	5
6 Çevrenizdekilerle memnun edici ilişkilerinizi zorlaştırıyormu?	1	2	3	4	5
7Evde, işte ve diğer yerlerde yapmanız gerekli olan işlerde sizi etkiliyormu?	1	2	3	4	5
8Sosyal hayatınızda ve boş zamanlarınızdaki aktiviyelerinizi yapmanızı etkiliyormu?	1	2	3	4	5
9Genel olarak hayattan zevk almanızı etkiliyormu?	1	2	3	4	5
10Uykuya dalmanızı etkiliyormu?	1	2	3	4	5
11Ne kadar sıklıkla tinnitusu umursamakla zorlanıyorsunuz?	1	2	3	4	5
12 Tinnitustan rahatsız olma sıklığınız	1	2	3	4	5
Toplam Semptom Skoru					

1-12 PUAN :ÇOK HAFİF TİNNİTUS

13-24 PUAN:HAFİF TİNNİTUS

25-36 PUAN:ORTA TİNNİTUS

37-48 PUAN: CİDDİ TİNNİTUS

49-60 PUAN :KATASTROFİK TİNNİTUS

13)TİNNİTUS ŞİDDETI:VISUEL ANOLOG SKALA (VAS) ARACILIĞIYLA DEĞERLENDİRİLECEKTİR.

13-1) ÇINLAMANNIN ŞİDDETI :

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

0→YOK

10→ DAYANILAMAYACAK KADAR

YÜKSEK

13-2)ÇINLAMANNIN SIKLIĞI VE SÜRESİ :

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

0→HIÇ OLMUYOR

10→DEVAMLII VAR

Hastaların işitme testleri AC-33 (interacousticsclinic, Danimarka) odyometri cihazı ile yapıldı ve saf ses ortalamaları hesaplandı. Saf ses odyometri testinde işitme eşik ortalaması 0-20 dB arasında saptandığında işitme normal sınırlarda kabul edilirken, saf ses ortalaması 21-40 dB arasında ise hafif derece işitme kaybı,41-60 dB arasındaysa orta derece işitme kaybı,61-80 dB ileri derece işitme kaybı, 81 dB ve üzerindeki ortalamalar ise çok ileri derecede işitme kaybı olarak değerlendirildi (Jerger J,1980). Hastalara akustik immitans ölçümleri AT-235 (interacoustics clinic, Danimarka) cihazı ile yapıldı. Timpanometrik incelemeler Tip A, Tip B ve Tip C olarak sınıflandırıldı. Ayrıca hastaların stapes reflekslerine bakıldı. Stapes refleksleri var ya da yok olarak değerlendirildi.

Hastaların KBB muayeneleri, işitsel değerlendirmeleri ve tinnitus değerlendirmeleri tedavinin 6. Ayında tekrarlandı.

Tedavi öncesi ve sonrası VAS skorlamasında 2 puan ve üzerindeki değişiklikler anlamlı kabul edildi (Mercedes F,2005).

Bu çalışma gözlemsel bir ilaç çalışması olarak tasarlandı. Çalışma sırasında hastaların kullandığı ilaca herhangi bir müdahale yapılmadı. Hastanın ilaç kullanım endikasyonu, kullanacağı ilaç grubu, ilacın miktarı Kardiyoloji ile Dahiliye bölümündeki doktorlar tarafından belirlendi. Biz bu çalışmada sadece bu tür ilaç başlanacak hastaların ilaç tedavisinden önce ve ilaç kullanılmaya başlandıktan 6 ay sonra işitmelerini ve çınlaması olanların çınlamalarını çeşitli yönlerden değerlendirdik.

Çalışmanın İstatistiksel Analiz Yöntemleri şöyledir:

- 1) Kategorik verilerde Ki-Kare Testi
- 2) Bağımsız 2 grup normal dağılan nümerik verilerde Student T Testi
- 3) Bağımsız 2 grup normal dağılmayan nümerik verilerde Mann Whitney U Testi
- 4) Bağımlı 2 grup normal dağılan nümerik verilerde Paired Sample T Test
- 5) Bağımlı 2 grup normal dağılmayan nümerik verilerde Wilcoxon Paired Sample T Testi
- 6) Bağımsız 2 den fazla normal dağılan nümerik verilerde One Way Anova Testi
- 7) Bağımsız 2 den fazla normal dağılmayan nümerik verilerde Kruskal Wallis Varyans Analizi
- 8) Bağımlı 2 den fazla normal dağılan tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi
- 9)Bağımlı 2 den fazla normal dağılmayan verilerde Friedman testi kullanılmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan ve T.C.İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Klinik Araştırmalar Şube Müdürlüğünden izin alınmıştır.

Çalışmamızın gerekli izinleri 150 hasta için alınmasına rağmen hasta takiplerindeki problemler ve komorbit hastalıklardan dolayı 87 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ancak takipler sırasındaki bazı problemler nedeniyle çalışma 84 hasta ile tamamlanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan tüm hastalarda hiperlipidemi mevcuttu. 84 hastadan 26'sı (% 31) Atorvastatin 20 mg, 13'ü (%15) Atorvastatin 40 mg, 17'si (% 21) Rosuvastatin 10 mg, 19'u (%23) Rosuvastatin 20 mg, 3' ü(%3) Simvastatin 20 mg, 5' i (%6) Fluvastatin 40 mg, 1' i(%1) Pravastatin 20 mg kullanıyordu.

Çalışmaya katılan 84 kişiden 45' i (%53) kadın, 39' u (%47) erkekti.

Hastaların yaş ortalaması 60 iken Ortanca 61 idi (minimum 27- maksimum 80).

Çalışmaya katılanların 48' inde (%57) hipertansiyon mevcutken, 36' sında (%43) hipertansiyon yoktu.

Hastaların 40'ında (%48) koroner arter hastalığı mevcutken, 44' ünde (%52)koroner arter hastalığı mevcut değildi.

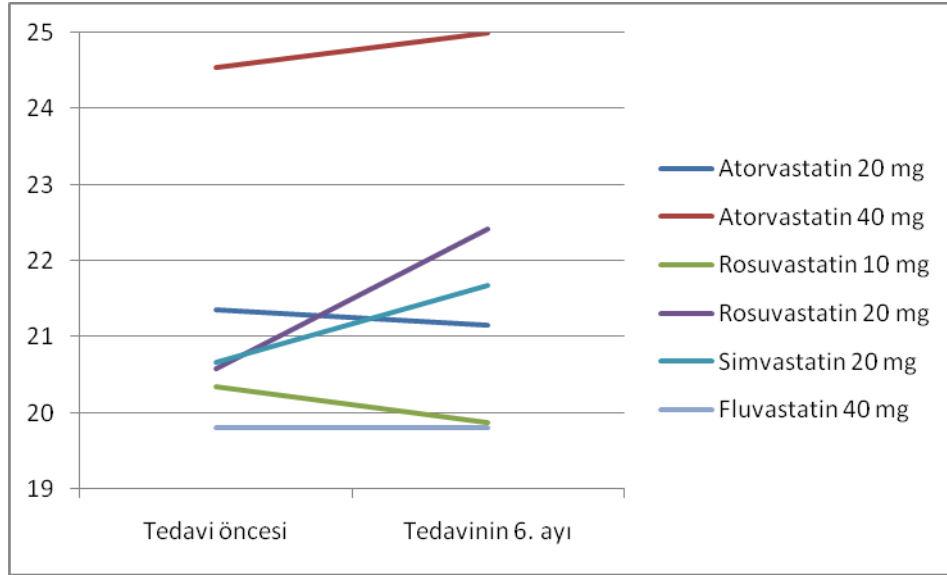
Hastaların 39' u (% 46) Aspirin kullanıyordu,45' i (% 54) Aspirin kullanmıyordu.

Hastaların beden kitle indeksi ortalama 27,67 idi.

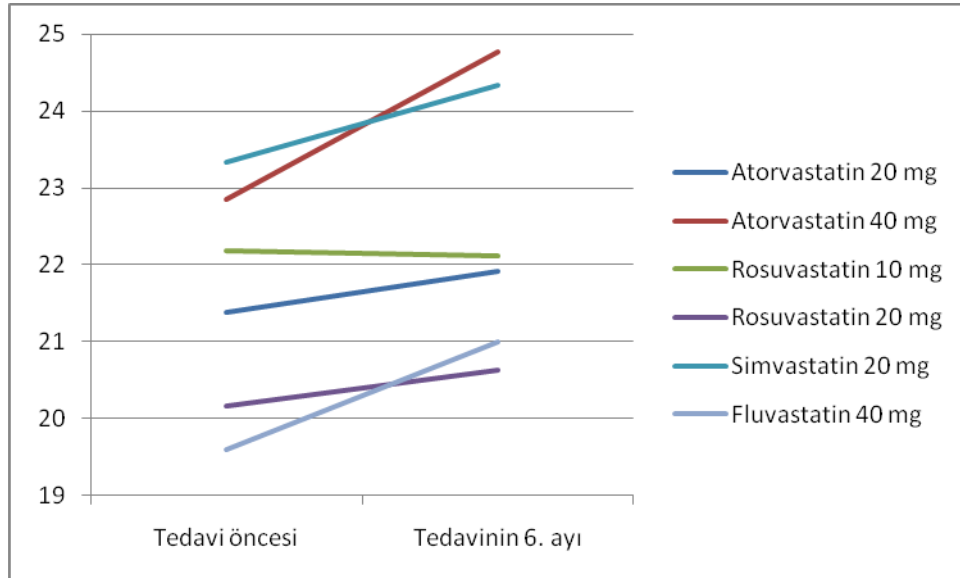
Tüm ilaç grupları arasında cinsiyet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, Aspirin kullanımı ve Beden Kitle İndeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Hastaların ilaç tedavi öncesi yapılan odyometrik incelemelerinde saf ses ortalamaları sol kulakta ortalama 21.83 dB iken sağ kulakta ortalama 21.86 dB idi. Tedavi sonrası saf ses ortalamaları sol kulakta ortalama 22.2 dB, sağ kulakta ortalama 22.54 dB idi. Her ne kadar her iki kulakta yaklaşık 1.5 dB'lik bir artış olsa da 0 ve 6. ayda her iki kulaktaki saf ses ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yoktu (p >0.05). Tedavi sonrası her iki kulaktaki değişimler benzerdi (Grafik 4.1, Grafik 4.2).

Grafik 4.1: Statin grubu ilaçların Sol Kulak için Saf Ses Ortalamalarının Zamana Göre Değişimi



Grafik 4.2: Statin grubu ilaçların Sağ Kulak için Saf Ses Ortalamalarının Zamana Göre Değişimi



İlaç kullanan hastalar içerisinde 0. Ve 6. aydaki saf ses ortalamalarında en az değişiklik Rosuvastatin 10 mg kullanan hastalar arasında olmuştur. Sağ kulak için

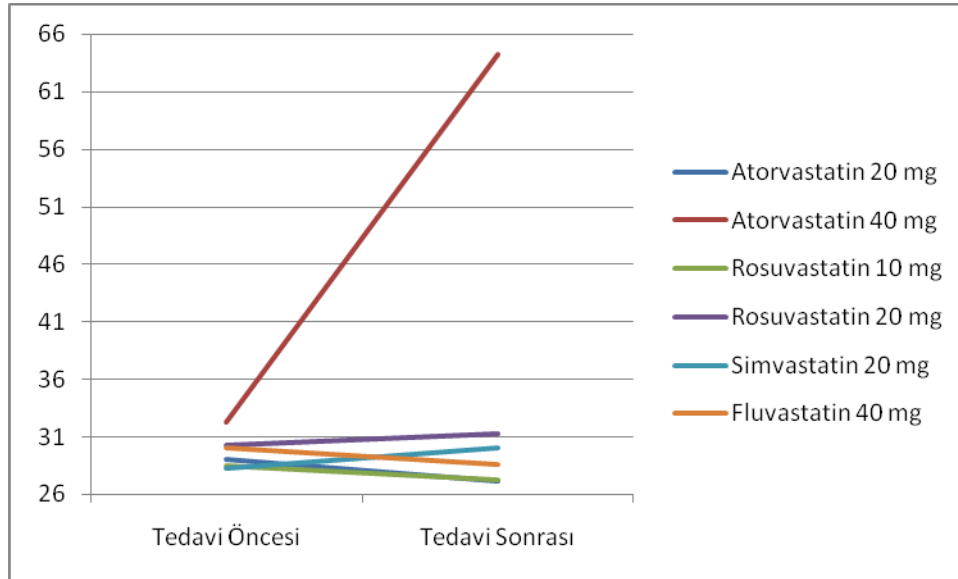
yaklaşık 0.1 dB' lik bir düşme, sol kulak için yaklaşık 0.5 dB' lik bir düşme olmuştur. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Pravastatin kullanan hastada da tedavi sonrası saf ses ortalamasında (SSO) değişiklik olmadı.

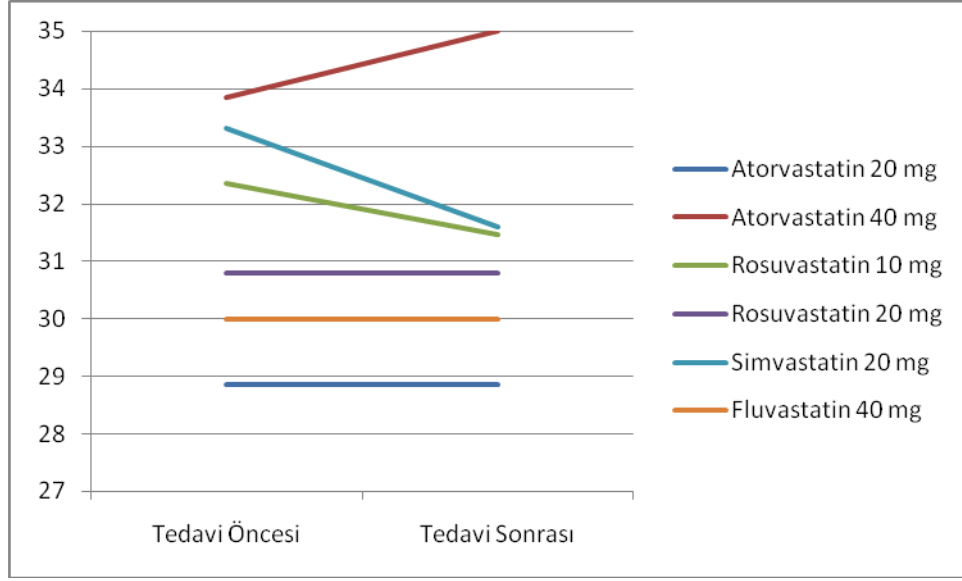
Rosuvastatin 20 mg kullanan hastalarda sol kulakta tedavi öncesi SSO ortalaması 20.58 dB iken tedavi sonrası 22.42 dB bulundu ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0.045$).

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası konuşmayı alma eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Grafik 4.3, Grafik 4.4). Tedavi öncesi sol kulakta konuşmayı alma eşiği ortalama 29.80 dB iken tedavi sonrası 34.65 dB olmuştur. Sağ kulakta KAE hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası ortalama 31 dB dir. Diğer taraftan ilaçlar tek tek incelendiğinde Atorvastatin 40 mg kullanan hastalarda sol kulakta tedavi öncesi ve tedavi sonrası KAE eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p = 0.019$) (32.3-64.2).

Grafik 4.3: Sol Kulak için Konuşmayı Alma Eşiklerinin Zamana Göre Değişimi



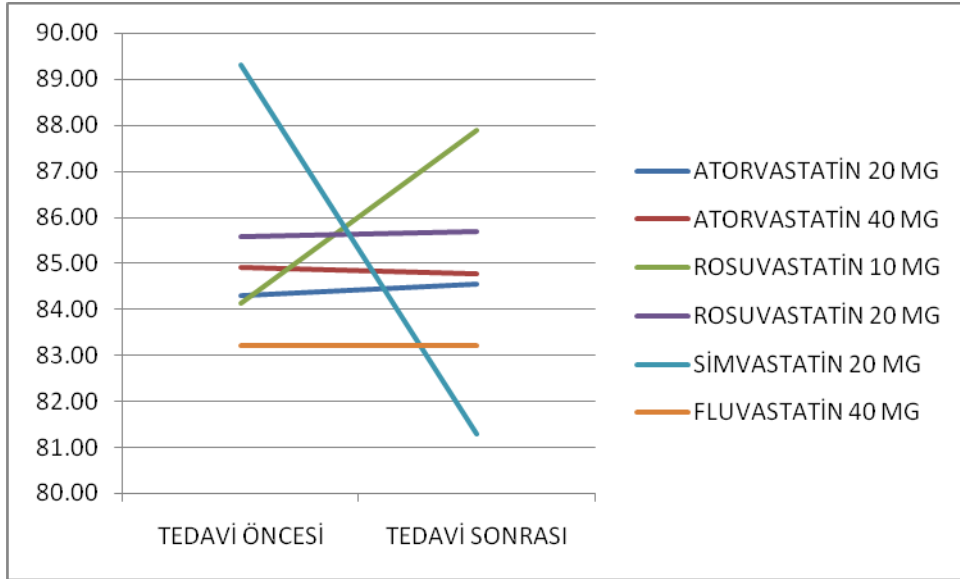
Grafik 4.4: Sağ Kulak için Konuşmayı Alma Eşiklerinin Zamana Göre Değişimi



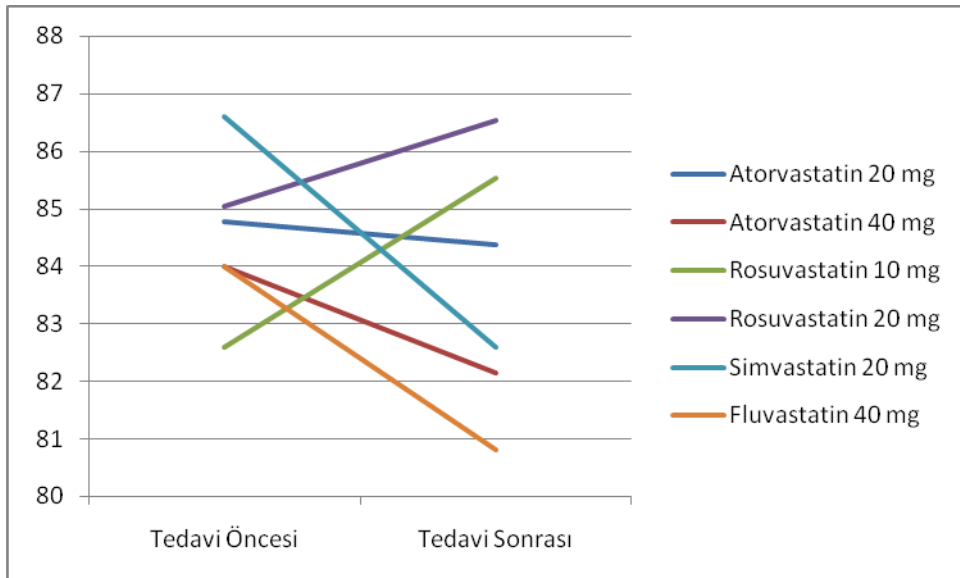
Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası speech diskriminasyon değerleri karşılaştırıldığında Rosuvastatin 10 mg kullanan hastalarda hem sağ hemde sol kulakta istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme görülmüştür. Rosuvastatin 10 mg kullanan hastalarda sol kulakta tedavi öncesi speech diskriminasyon yüzdeleri ortalama 84 iken tedavi sonrası ortalama 87 olarak hesaplandı ($p= 0.022$). Sağ kulakta tedavi öncesi speech diskriminasyon yüzdeleri ortalaması 82 iken tedavi sonrası 85 olarak hesaplandı ($p=0.012$).

Diğer ilaç gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası speech diskriminasyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Grafik 4.5, Grafik 4.6).

Grafik 4.5: Sol kulak için Speech diskriminasyon değerlerinin Zamana göre değişimi



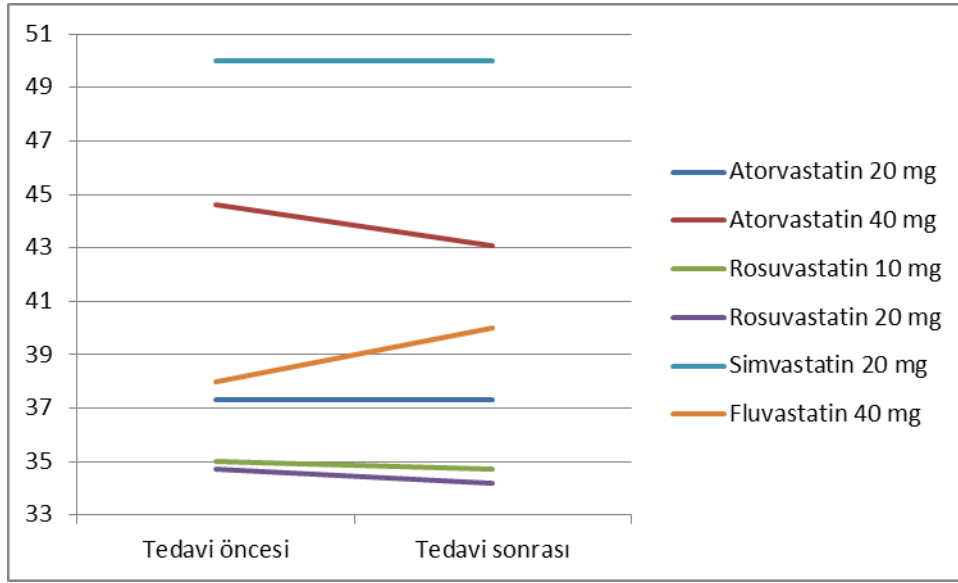
Grafik 4.6: Sağ kulak için Speech discriminasyon değerlerinin Zamana göre değişimi



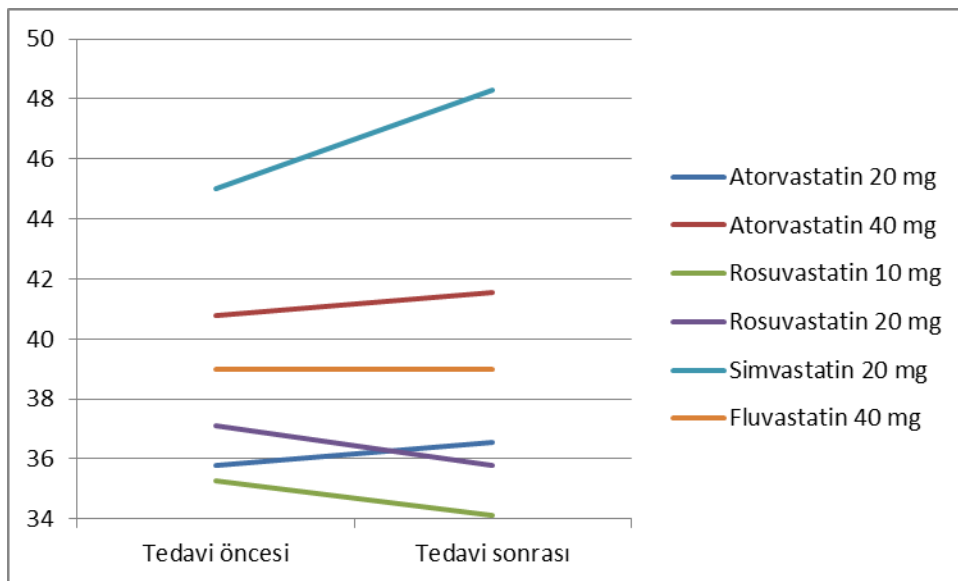
Hastaların 22'sinde (%26) hafif derecede, 6'sında (%7) orta derecede, 2'sinde (%3) ileri derecede sensorinöral işitme kaybı (SNİK) mevcuttu. 55 (%65) hastada yüksek frekanslarda SNİK mevcuttu.

Hastaların 4000 Hertz' de işitme ortalaması tedavi öncesi sol kulakta 37.4 dB, sağ kulakta 36.8 dB olarak bulundu. Tedavi sonrası sol kulakta 36.9 dB iken sağ kulakta 36.6 dB olarak saptandı. İlaçların tedavi öncesi ve sonrası 4000 Hertz'deki işitme düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Grafik 4.7, Grafik 4.8).

Grafik 4.7 : 4000 Hz de Sol kulak için İşitme ortalamalarının Zamana göre değişimi

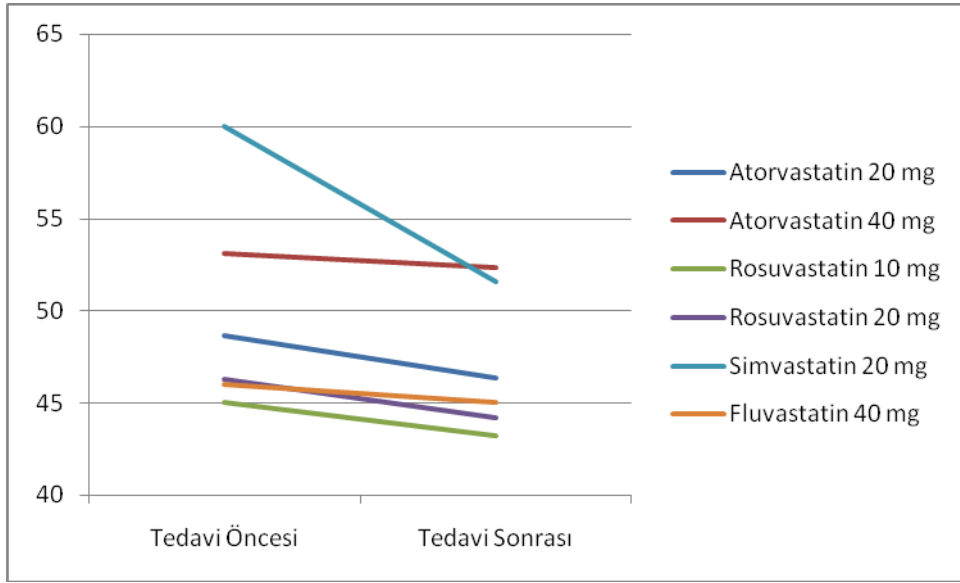


Grafik 4.8: 4000 Hz de Sağ kulak için İşitme ortalamalarının Zamana göre değişimi

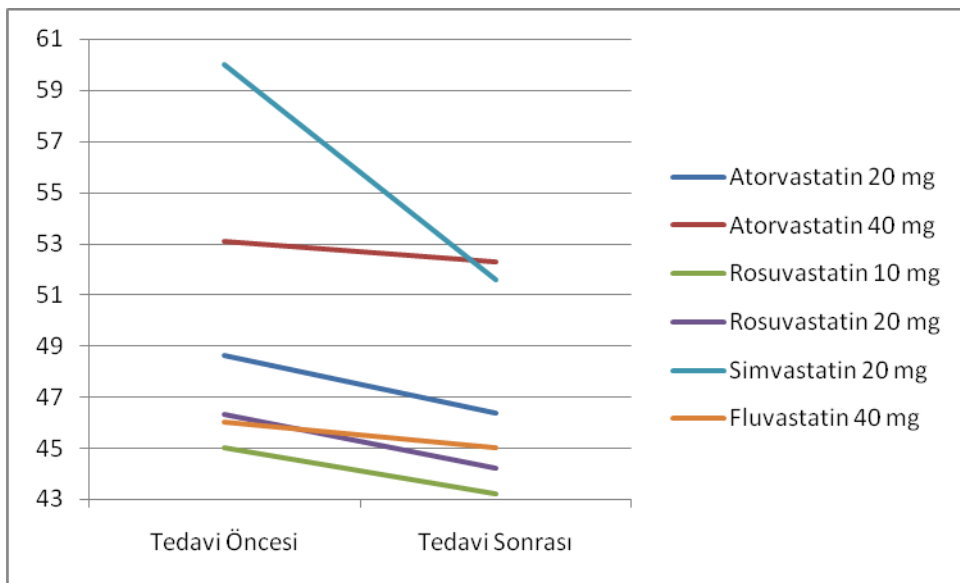


Hastaların tedavi öncesi 6000 Hertz'deki işitme düzeyleri sol kulakta ortalama 48.6dB iken tedavi sonrası 46.27 dB olarak bulundu. Tedavi öncesi 6000 Hertz' de sağ kulakta işitme düzeyleri ortalama 48 dB iken 6. ayda 46.13 dB saptandı. Tüm ilaçların 6000 Hertz'deki işitme düzeylerinde yaklaşık olarak 2 dB'lik bir düzelme sağladığı ve bu düzelmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p=0.013$) (Grafik 4.9, Grafik 4.10).

Grafik 4.9: 6000 Hz de Sol kulakta İşitme ortalamalarının Zamana göre değişimi



Grafik 4.10: 6000 Hz de Sağ kulakta İşitme ortalamalarının Zamana göre değişimi



Çalışmaya dahil edilen hastaların hemen hepsinde 0. ve 6. aylarda her iki kulakta timpanometri Tip A idi ve stapes refleksleri her iki kulakta hem ipsilateral hem de kontralateralde (+) pozitif olarak bulundu.

Hastaların 24'ünde (% 29) tinnitus varken, 60'ında (%71) tinnitus yoktu. Tinnitus olan hastaların 13' ü (%56) kadın iken 11' i (%46) erkekti. Tinnitusu olan hastaların 13'ünde (%54) tinnitus bilateral iken 7' sinde (%29) solda, 4' ünde (%17) sağda tinnitus mevcuttu.

Tinnitusu olan hastaların 17'sinde (%71) eşlik eden uğultu, işitme azlığı, ağrı gibi semptomlar mevcuttu ve tedaviden sonra eşlik eden semptomlarda herhangi bir değişiklik saptanmadı.

Aspirin kullanan hastaların (n=39), 11'inde (%28) tinnitus mevcutken 28'inde (%72) tinnitus mevcut değildi. KAH olan hastaların (n=40), 14'ünde (%35) tinnitus varken HT olan hastaların (n=48), 16'sında (%33) tinnitus mevcuttu. Tinnitus kadın ve erkekte eşit oranda bulunmaktaydı.

Tinnitusu olan 6 hastada işitme tamamen normal iken, 8 hastada hafif derecede, 1 hastada orta derecede ve 1 hastada ileri derecede SNİK mevcuttu. Tinnitusu olan hastaların 18'inde (%75) yüksek frekanslarda SNİK mevcuttu.

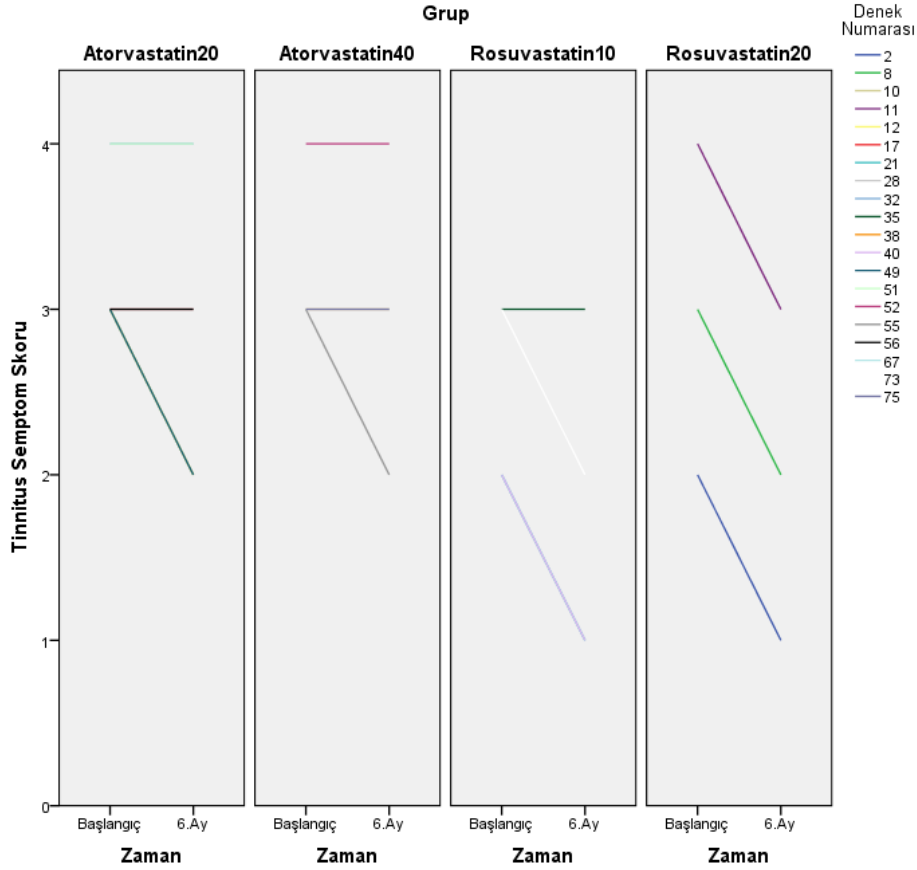
Tinnitusu olan hastalardan 8'i Atorvastatin 20 mg, 5'i Atorvastatin 40 mg, 4'ü Rosuvastatin 10 mg, 3'ü Rosuvastatin 20 mg, 1'i Pravastatin 20 mg, 2'si Fluvastatin 40 mg, 1'ide Simvastatin 20 mg kullanmaktaydı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: İlaçların Türüne Göre Tinnitusu Olan ve Olmayan Hasta Sayısı

Statin Türü	Tinnitusu Olan Hasta Sayısı	Tinnitusu Olmayan Hasta Sayısı	Toplam
Atorvastatin 20 mg	8	18	26
Atorvastatin 40 mg	5	8	13
Rosuvastatin 10 mg	4	13	17
Rosuvastatin 20 mg	3	16	19
Simvastatin 20 mg	1	2	3
Pravastatin 20 mg	1	0	1
Fluvastatin 40 mg	2	3	5
Toplam	24	60	84

Tinnitus semptom skorlarında Atorvastatin 20 mg, Rosuvastatin 10 mg ve Rosuvastatin 20 mg kullanan hastalarda anlamlı oranda düşme meydana geldi (yaklaşık 1 skor)($p=0.036$, $p=0.005$, $p=0.002$) (Grafik 4.11).

Grafik 4.11: Atorvastatin 20 mg, Atorvastatin 40mg, Rosuvastatin 10 mg, Rosuvastatin 20 mg Grubunun Tinnitus Semptom Skorlarının Ortalamasının Zamana Göre Değişimi



Pravastatin kullanan hastada Tinnitus semptom skorunda herhangi bir değişiklik saptanmadı. Simvastatin kullanan bir hastada TSS 3 den 2 ye geriledi. Fluvastatin kullanan 2 hastada da TSS de düşme meydana geldi.

Tinnitus sıklık ve süresinde tedavi sonrasında Atorvastatin 20 mg ve Rosuvastatin 20 mg kullanan hastalarda anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p=0.014$, $p=0.039$).

Tinnitus şiddeti Rosuvastatin 10 mg ve Rosuvastatin 20 mg grubunda tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldı ($p=0.009$, $p=0.001$).

Tedavi sonrasında hastaların tinnitustan rahatsız olma derecesi Rosuvastatin 10 mg ve Rosuvastatin 20 mg grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldı ($p=0.005$, $p=0.001$).

Fluvastatin ($n=2$) ve Simvastatin ($n=1$) kullanan hastalarda tinnitus sıklık, süre, şiddet ve rahatsızlık derecesinde azalma meydana geldi. Ancak istatistiksel analiz hasta sayısının az olması ($n=3$) nedeniyle yapılamadı.

5. TARTIŞMA

Hiperlipidemi tanım olarak, plazmada bulunan kolesterol ve trigliserit düzeylerinin beklenen normal değerlerden yüksek olması anlamına gelir (Tangı Fatih,2012). Tüm dünyada milyonlarca insanı etkileyen ve tedavi edilmezse ciddi hastalıklara neden olabilen bir durumdur.

Hiperlipidemide makrovaskuler yapıların yanı sıra mikrovaskuler yapılar da etkilenir. Kan viskozitesinin artışı, mikrovaskuler yatakta NO sentezindeki azalma sonucunda kohlear mikrosirkülasyonun bozulması ve kohleadaki dış tüylü hücrelerin hareketinde azalmaya neden olması nedeniyle hiperlipidemi duyma fonksiyonları üzerinde negatif etki yapabilir ve tinnitusa neden olabilir (Nguyen TV,1998, Feron O,2001,Canis M,2009). Bu nedenle özellikle son dönemlerde Ani işitme kaybı, Presbiakuzi, Tinnitus gibi Kulak Burun Boğaz hekimlerince sık karşılaşılan hastalıklarda hiperlipideminin rolü araştırılmakta ve değişik tedavi yöntemleri denenmektedir.

Canis ve arkadaşlarının 18-80 yaş arası 217 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, steroid ve plazma genişleticilerden fayda görmeyen ani işitme kaybı olan hastalara fibrinojen ve LDL aferezi yapılarak hastaların aferez öncesi ve aferezden sonra 2. Haftada saf ses odyometreleri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada aferez yapılan hastaların %61 inde komplet ya da parsiyel remisyon saptanmıştır (Canis M,2012).

Suckfull yaptığı bir çalışmada ani işitme kaybı olan 201 hastada standart steroid tedavisi ile LDL-Fibrinojen aferezini karşılaştırmış ve aferez yapılan hastalarda sağlıklı olan kulakta işitme düzeylerinde küçük ancak anlamlı bir düzelme saptamıştır (1.8 dB)(Suckfüll M,2002).

Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan HMG-KOA Redüktaz inhibitörleri yani Statin grubu ilaçlar tüm dünyada kan kolesterol düzeylerinin düşürülmesi, hiperlipidemiye bağlı aterosklerotik ve iskemik hastalıkların önlenmesi için sıkça kullanılmaktadır (Brechtelsbauer PB,1994,Glorioso N,1999,Vaughan CJ,2000,Feron O,2001). Ayrıca statin grubu ilaçlar uzun zamandır aktif olarak kullanıldıkları için, immünmodulator ve antiinflamatuvar etkileri, ateroskleroz tedavisindeki pozitif etkileri ve komplikasyonları iyi bilinmektedir (Syka J,2007).

Statinler kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak vasküler endoteli etkileyerek NO sentezini artırır, kan viskozitesini azaltır ve Anjiyotensin 1 reseptörleri aracılığıyla kohlear mikrosirkülasyonu düzenler (Brechtelsbauer PB,1994, Glorioso N, 1999,

Vaughan CJ, 2000, Feron O, 2001). Bu gözlemler statinlerin kullanımıyla hem hiperlipideminin mikrovasküler etkilerinin azaltılabileceği hem de direkt olarak kohleadaki trombotik ve fibrinolitik dengenin düzenlenebileceğini düşündürmektedir (Borghi C,2002).

Cai ve arkadaşlarının 25 tane Apo E gen defekti olan farede yaptığı eksperimental bir çalışmada, Simvastatin ve Strauss- Heartdrops isimli bitkisel bir ilacın kolesterol düzeyleri, vasküler yatak ve kohlear histopatoloji üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. Apo-E gen defekti olan fareler (bu farelerde spontan olarak hiperlipidemi, endotelial disfonksiyon, ateroskleroz, santral ve periferik nörodejeneratif bozukluklar görülmektedir) beş gruba ayrılarak incelenmiştir. Her gruptaki fareler 14 hafta aterosklerotik diyet, Simvastatin, Strauss –Heartdrops ile beslenmiştir. Onuncu ve yirmi dördüncü haftada kan kolesterol düzeyleri ölçülmüş, ABR yapılmış, vasküler ve kohlear histopatoloji incelenmiştir. Sonuç olarak sadece aterosklerotik diyetle beslenen grupta anlamlı işitme kaybı, vasküler yatakta yoğun aterosklerotik plaklar, kohleada corti organında ciddi hasar, stria vaskulariste atrofi, spiral gangliyonlarda nöron kaybı saptanırken; aterosklerotik diyetle birlikte simvastatinle beslenen grupta belirgin işitme kaybı saptanmamış, vasküler yatakta çok az aterosklerotik plak mevcutken, kohleada corti organında dejenerasyon ve spiral gangliyonda nöron kaybına rastlanmamıştır. Aterosklerotik diyetle birlikte Strauss-Heartdrops’la beslenen grupta da yalnız aterosklerotik diyetle beslenen gruptaki değişikliklere benzer değişiklikler saptanmıştır. Bununla birlikte tedavi sonrası kan lipid düzeyi azalmasına bağlı olarak kohleadaki kan akımı artmış olabilir. Ancak bu eksperimental çalışmada kohlear vasküler yatak incelenmemiştir ve bu faktör çalışmanın sınırlayıcı yönlerindedir. Sonuç olarak bu çalışmada Simvastatinin hiperlipidemiye bağlı sensorinöral işitme kayıplarında kullanılabileceği belirtilmiştir (Cai Q,2009).

Syka ve arkadaşlarının 34 farede yaptığı eksperimental bir çalışmada Atorvastatinin presbiakuziye olan etkisi değerlendirilmiştir. Apo E gen defekti olan ve olmayan toplam 4 grup fare 8 hafta süresince aterosklerotik diyet ya da aterosklerotik diyetle birlikte Atorvastatinle beslenmiştir. Başlangıçta ve 8 hafta sonra ABR ,OAE yapılmış ve vasküler adezyon moleküllerindeki değişime bakılmıştır. Sonuç olarak Atorvastatin alan ve almayan grupta başlangıçta ve 8. Haftada OAE ve ABR de istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (Normal şartlarda bu farelerde yaş ilerledikçe presbiakuzi saptanmaktadır). Bununla birlikte Atorvastatinin vasküler endoteldeki adezyon moleküllerini azalttığı bu nedenle inflamatuvar hücre adezyonunu azaltarak kohlear kan akımını artırabileceği ifade edilmiştir. Ancak bu çalışmada da kohlear vasküler yapılar incelenmemiş ve aort

endotelindeki adezyon moleküllerine bakılmıştır. Bu çalışmada Apo E gen defekti olan farelerde adezyon moleküllerinde azalma saptanmazken, OAE ve ABR de işitme eşiklerinde kötüleşme tesbit edilmiş fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak Syka ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada Atorvastatinin farelerde presbiakuziye bağlı işitme kaybını yavaşlatabildiği ileri sürülmüştür (Syka J,2007).

Olzowy ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir klinik çalışmada ise Atorvastatinin yaşlı hastalarda işitme kaybı ve tinnitus üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmaya 60 ile 75 yaş arası, presbiakuzi ve orta derecede kolesterol yüksekliği bulunan 50 hasta dahiledilmiştir. Hastaların bir kısmına 13 ay boyunca plasebo verilirken diğer hastalara 13 ay boyunca 40 mg Atorvastatin tedavisi uygulanmıştır. Hastalara tedavi başlangıcında, tedavinin 7. ve 13. ayında saf ses odyometrisi ve tinnitus değerlendirilmesi yapılmıştır. İki grup arasında tedavi öncesi işitme eşikleri ile 7. Ay ve 13. Aydaki işitme eşikleri ve speech diskriminasyon yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilememiştir (Olzowy B,2007). Bizim çalışmamızda ise 18-80 yaş arasında (ortalama yaş 60, ortanca yaş 61) 84 hastaya statin tedavisi öncesinde ve tedavinin 6. ayında odyometrik testler ve tinnitus değerlendirilmesi yapıldı. Statin grubu ilaçların işitme fonksiyonları üzerine etkileri açısından, tedavi öncesi saf ses ortalamaları (sağ 21.86 dB, sol 21.83 dB) ve konuşmayı alma eşiği (sağ 31 dB , sol 29.80 dB) ile tedavi sonrası saf ses ortalamaları (sağ 22.54 dB, sol 22.2 dB) ve konuşmayı alma eşiği (sağ 31 dB, sol 34.65 dB) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Olzowy ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmadakine benzer şekilde bizim çalışmamızda da hastaların çoğunda (%65) yüksek frekansta sensorinöral işitme kaybı mevcuttu (Olzowy B,2007). Çalışmamızda 4000 Hz'de hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası işitme ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken, 6000 Hz'de tüm ilaç gruplarında tedavi sonrası işitme ortalamalarında yaklaşık 2 dB'lik istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme saptandı. Bu bulgular ışığında statin grubu antihiperlipidemik ilaçların özellikle yaşlı hastalarda görülen yüksek frekanslardaki SNİK'e olumlu etkisi olduğu söylenebilir.

Olzowy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem plasebo hem de atorvastatin kullanan grupta speech diskriminasyon yüzdeleri arasında anlamlı fark bulunmazken (Olzowy B,2007) bizim çalışmamızda da tedavi öncesi ve tedavi sonrası speech discriminasyon değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Ancak Rosuvastatin 10 mg

kullanan hastalarda (n=17) tedavi öncesi ve tedavi sonrası speech diskriminasyon değerleri arasında anlamlı bir düzelme saptandı (p<0.05).

Tinnitus (çınlama), dışarıdan bir uyarın olmaksızın ses algılanmasını anlamına gelir (Cumming Charles W,2007). Tinnitus tüm dünyada KBB hekimlerince çok sık rastlanılan bir semptomdur. Patofizyolojisi ve nedenleriyle ilgili birçok faktör suçlanmakla birlikte etiyojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Moller AR,1984). Genellikle subjektif olması nedeniyle değerlendirilmesinde karşılaşılan zorluk, doğal olarak tedavisine de yansımaktadır. Tinnitus yetişkin insanların 1/3' ünü hayatlarının herhangi bir döneminde etkilemektedir (Moller AR,2003). Bu nedenle hekimler tarafından etiyojisi ve tedavisine yönelik birçok çalışma yapılmaktadır.

Tinnitusun ciddiyeti hastadan hastaya değişmektedir. Birçok kişi tinnitusla baş edebilirken bazı hastalarda yaşam kalitesi önemli derecede azaltılmaktadır (Noell CA,2003). Tinnitus tedavisinde ise amaç mümkünse tinnitüsü ortadan kaldırmaktır, mümkün olmadığı durumlarda da hastaya daha az rahatsızlık vermesini sağlamaktır.

Tinnitus genel toplumun yaklaşık beşte birini etkilerken, yaşlı topluluğun ise üçte birini etkiler ve genellikle 40-80 yaş arasında görülmektedir. Gözlemsel ilaç çalışması olan bu çalışmamızdaki hasta popülasyonu hiperlipidemik hasta grubu olup yaş ortalaması 60, tinnitus oranı ise %29 olarak saptanmıştır.

Tinnitus kadın ve erkekte eşit oranda saptanırken (Meyerhoff WL,1991) Hazell ve arkadaşları tinnitüslü olguların % 51'inin kadın, % 49'unun ise erkek olduğunu bildirmiştir (Hazell, J,1985). Yılmaz ve arkadaşlarının (Yılmaz İ,2004) yaptığı çalışmada hastaların %65'inin erkek, %35 i kadın olduğu bildirilmiş iken bizim çalışmamızda tinnitüsü olan hastaların %56' sını kadın, %44' ü erkek olarak bulunmuştur.

Tinnitus %50 oranında bilateral görülür (Meyerhoff WL,1991). Çalışmamızda tinnitus hastaların 13' ünde (%54) bilateral iken, 7' sinde (%29) solda, 4' ünde (%17) sağda saptanmıştır.

Tinnitus oluşumunda işitme kayıpları, ilaç kullanımı, HT, Hiperlipidemi vb. birçok neden suçlanmaktadır. Hipertansiyon ve ateroskleroz SSS'de mikrovaskülerite üzerinde etkilidir ve kan basıncıyla değişen yüksek perdeli subjektif nonvibratuar tinnitüsa yol açar (Peifer KJ,1999). Bizim çalışmamızda hipertansiyonu olan hastaların (n=48) 16'sında (%33) tinnitus mevcuttu ancak hipertansiyon ile tinnitus arasında birebir anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Aspirin başta olmak üzere bazı ilaç gruplarının işitme kaybı ve tinnitus yapabileceği uzun yıllardır bilinmektedir. Guitton ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Aspirin'in dış tüylü hücrelerdeki moleküler yapıyı bozarak işitme kaybı yaptığı, kohleadaki NMDA reseptörlerini etkileyerek de tinnitusa neden olduğunu saptanmıştır (Guitton M,2003). Çalışmamızda Aspirin kullanan hastaların (n=39) yalnız 11' inde (%28) tinnitus mevcuttu ve tinnitusa aspirin kullanımı arasında birebir anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte aspirin ve hipertansiyonun tinnitusa neden olan etkenler arasında sayılmasına rağmen literatürde aspirin kullanan ya da hipertansiyonu olan hastalarda tinnitus görülme sıklığı hakkında kesin bir bilgi yoktur.

İşitme kayıpları tinnitus etiolojisinde rol oynayan faktörlerden biridir. Axelsson ve Ringhahl 3600 kişiyi dahil ettikleri çalışmalarında normal işitenlere oranla işitme kaybı olanlarda tinnitusun daha fazla görüldüğünü rapor etmiştir (Axelsson A,1989). Dauman'ın yaptığı çalışmada tinnituslu hastaların %8'inin işitmesinin normal sınırlar içerisinde olduğu belirtilmiştir (Dauman R,1989). Bizim çalışmamızda tinnitusu olan hastaların (n=24) 6' sında (%25) işitme normal sınırlardayken, 8' inde hafif derecede, 1'inde orta derecede, 1' inde ileri derecede SNİK saptandı. Hastaların 18'inde (%75) yüksek frekanslarda SNİK mevcuttu. Bu durum tinnitus ile işitme kaybı arasında ciddi bir ilişki olduğunu, her ikisinin de aynı sürecin birer semptomu olduğu görüşünü desteklemektedir. Bizim çalışmamızda işitmesi normal olan tinnituslu hastaların oranının (%25) literatürdeki değerlerden daha fazla olmasının nedeni hasta sayımızın sınırlı olmasına, yaş ortalamasının yüksek olmasına ve hastaların tinnitus oluşumunda rol oynadığı düşünülen birçok komorbid hastalığa sahip olmasına bağlanmıştır.

Tinnitus tedavisinden önce hastaların tinnitus ciddiyeti değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme için Tinnitus Handikap Anketi (Kuk FK,1990), Tinnitus Ciddiyet İndeksi (Tinnitus Derece İndeksi) (Meikle MB,1995, Dağlı M,2007) ve Tinnitus Handikap Envanteri gibi anketler kullanılmaktadır. Tüm bu anketler tinnitus ciddiyeti için güvenilir bir kaynak olsa da kısa ve öz olması bakımından kullanımı en kolay olan anket Tinnitus Ciddiyet İndeksidir. Biz de çalışmamızda Tinnitus Derece İndeksini kullandık.

Dağlı ve arkadaşlarının yaptığı klinik bir çalışmada subjektif tinnitus şikâyetiyle başvuran hastalar tinnitus derece indeksi ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya 35'i kadın, 27'si erkek toplam 62 hasta dahil edilmiştir. Tinnitusun hastaların %14.1' inde hafif derecede, %39.1'inde orta derecede, %34.4'ünde ciddi derecede, %12.5'inde katastrofik derecede olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada kadınların erkeklere oranla uykuya

dalma ve hayattan zevk alma parametrelerinin daha fazla etkilendiği saptanmıştır (Dağlı M,2007). Bizim çalışmamızda ise tinnitus başlangıçta hastaların 17'sinde (%71) orta derecede, 4'ünde (%17) ciddi derecede, 3'ünde (%12) hafif derecede saptandı. Bizim sonuçlarımızın Dağlı ve arkadaşlarının bulduğu sonuçlardan farklı olmasının nedeninin hasta popülasyonlarının farklı olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Çünkü bizim serimizde tinnitus şikayetiyle polikliniğe başvurmuş hastalar değil sorgulamalar sonucunda tinnitusu olduğu saptanan vedaha önce tinnitus nedeniyle herhangi bir tedavi almamış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Tinnitus'un fizyopatolojisi ve tedavisine yönelik birçok klinik ve eksperimental çalışma yapılmıştır. Ancak günümüzde tinnitusun oluşum mekanizması ve tedavisine yönelik kesin bir görüş yoktur.

Tinnitus tedavisinde halen Amerikan Besin ve İlaç Yönetiminin onayladığı ilaç bulunmamakla birlikte (Çelik O,2007) tinnitus tedavisinde önerilen çok sayıda ilaç ve yöntem bulunmaktadır.

Hiperlipideminin duyma fonksiyonları üzerine negatif etkisinin olduğu ve tinnitus oluşumuna neden olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle son yıllarda Antihiperlipidemik ilaçlar ve lipid aferez yöntemleri iştme kayıplarının tedavisinde denenmektedir. Özellikle Statin grubu ilaçların kolesterol düşürücü etkileri ve diğer bağımsız etkileri nedeniyle subjektif tinnitus tedavisindeki rolünü saptamak için birçok çalışma yapılmaktadır.

Olzowy ve arkadaşlarının 50 hasta üzerinde yaptığı klinik çalışmada Atorvastatin ve plasebonun tinnitus üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır. Olzowy ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada tinnitus skorları Atorvastatin tedavisi alan grupta tedavi sonrası azalma eğiliminde iken plasebo alan grupta ise artma eğiliminde olduğu bulunmuştur. Ancak plasebo ve Atorvastatin tedavisinin tinnitus üzerine etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Olzowy B,2007).

Canis ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada 40 mg Simvastatin kullanan 56 hasta ile Ginkgo Biloba kullanan 36 hasta karşılaştırılmıştır. Hastalara ilaç tedavisi öncesi ve tedavinin 4. ayında püre ton odyometri, stapes refleksi, timpanometri, konuşmayı alma eşiği ölçümü, tinnitus semptom skorlaması yapılmış ve kan kolesterol düzeylerine bakılmıştır. Simvastatin kullananlar hastalarda kan kolesterol düzeyinde belirgin düşmeyle birlikte, saf ses ortalaması ve konuşmayı alma eşiğinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Ginkgo biloba grubunda ise kan kolesterol düzeyleri artarken,

saf ses ortalaması ve konuşmayı alma eşiğinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise Atorvastatin 40 mg kullanan hastalarda konuşmayı alma eşiklerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Ancak diğer ilaçların konuşmayı alma eşiğine etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Canis ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada Tinnitus semptom skorlamasında Simvastatin kullanan hastalarda olumlu bir yeniden dağılım olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Ginkgo biloba kullanan hastalarda olumsuz bir yeniden dağılım olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (Canis M,2011). Çalışmamızda ise Atorvastatin 20 mg, Rosuvastatin 10 mg ve Rosuvastatin 20 mg kullanan hastalarda tinnitus semptom skorlamasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş meydana gelmiştir (yaklaşık 1 skor)($p=0.036$, $p=0.005$, $p=0.002$). Ayrıca çalışmamızda tedavi öncesi 17 hastada orta derecede, 4 hastada ciddi derecede, 3 hastada hafif derecede tinnitus mevcutken, tedavi sonrası 4 hastada çok hafif, 8 hastada hafif, 9 hastada orta ve 3 hastada ciddi derecede tinnitus saptanmıştır. Sonuç olarak tedavi sonrasında hastalarımızın tinnitus semptom skorlarında hem anlamlı bir düşüş hem de olumlu bir yeniden dağılım saptanmıştır.

Çalışmamızda ayrıca tedavi sonrası tinnitus şiddeti ve tinnitustan rahatsız olma derecesi Rosuvastatin 10 mg ve Rosuvastatin 20 mg kullanan hasta grubunda anlamlı şekilde azalmıştır ($p=0.009$, $p=0.001$)($p=0.005$, $p=0.001$).

Bu sonuçlar Statin grubu antihiperlipidemik ilaçların kolesterol düşürücü etkilerine ek olarak tinnitus üzerinde de olumlu etkilerinin olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda ilaç grupları arasındaki sonuçların farklı olması, çalışma gruplarındaki hasta sayılarının sınırlı olmasına bağlanabilir.

Her ne kadar Statin grubu ilaçların tinnitus üzerinde olumlu etkileri olduğu saptansa da, çalışmaya dahil edilen hastaların tinnitusa neden olabilecek Aspirin kullanımı, hipertansiyon, işitme kaybı gibi komorbid hastalıklarının olması çalışmamızın sınırlayıcı yönlerindedir.

Çalışmamızda hastaların kan kolesterol düzeylerinin ölçülmemesi çalışmanın sınırlayıcı bir özelliği gibi görünse de statin grubu ilaçların kan kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak kohlea ve endotel üzerindeki etkisi göz önünde bulundurularak kan kolesterol düzeylerine bakılmamıştır.

Sonuç olarak literatürde Statin grubu ilaçların işitme fonksiyonları ve subjektif tinnitus üzerine etkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır ancak hiçbir çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi birden fazla statin grubu dahil edilmemiştir. Dolayısıyla hangi statin grubu ilacın kohlea üzerine etkisinin daha fazla olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle çalışmamız literatürde Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin grubu ilaçların işitme fonksiyonları ve subjektif tinnitus üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Ayrıca prospektif bir çalışma olması diğer üstün taraflarından biridir.

Bu bulgular ışığında Statin grubu ilaçların özellikle Rosuvastatin grubunun işitme ve subjektif tinnitus üzerine olumlu etkileri olduğu söylenebilir. Ancak çalışmaya dahil edilen hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle, daha objektif ve değerli sonuçlar elde edebilmek için, daha izole ve geniş hasta popülasyonlarında yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ-ÖNERİLER

Bulduğumuz sonuçlar şöyledir;

1. Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında hesaplanan saf ses ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
2. Tedaviden sonra 4000 Hertz'de işitme eşiklerinde anlamlı bir fark saptanmazken, 6000 Hertz'de işitme eşiklerinde iyileşme olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.
3. Atorvastatin 40 mg kullanan hastalarda konuşmayı alma eşiğinde anlamlı bir yükselme saptanırken diğer ilaç gruplarında anlamlı bir değişiklik saptanmadı.
4. Konuşmayı ayırt etme (Speech discriminasyon) skoru açısından tedavi öncesi ve tedavi sonrası anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak Rosuvastatin 10 mg grubunda tedavi sonrasında anlamlı bir artış saptandı.
5. Hiperlipidemik hasta grubumuzun tinnitus insidansı yaşlı toplum insidansından farksızdı.
6. Statin grubu ilaçkullanan hastalardatinnitus semptom skorlarında anlamlı bir azalma saptandı.
7. Rosuvastatin kullanan hastalarda tinnitusun sıklık-süresinde, şiddetinde ve rahatsız etme derecesinde anlamlı bir azalma saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda; Statingrubu antihiperlipidemik ilaçların işitme ve tinnitus üzerine olumlu etkilerinin olduğu görüldü. Ancak Statin grubu ilaçların işitme fonksiyonları ve subjektif tinnitus üzerine etkilerini daha iyi değerlendirebilmek ve daha tatmin edici sonuçlara ulaşabilmek için daha geniş hasta grubuyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

7. KAYNAKLAR

- Aktürk O, Hiperkolesterolemi Oluşturulan Ratlarda HMG KOA Reduktaz İnhibitörü İlaçlarla Tedavinin Hipokampal NMDA Reseptörü Subunitlerine Etkisi Tez Çalışması, Isparta, 2006;13-20
- Alberts AW, Chenj,Kuron G, a highly potent competitive inhibitör of hydroxy metyl glutaryl coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent Proc Natl Acad SCI,USA, 1980;77:3957-3961
- Axelsson A, Ringdahl A. Tinnitus: A Study of Its Prevalence and Characteristics, Br J Audiol.,1989; 23: 53–62.
- Borghi C.,Modugno C., Piradda A, Possible Role of HMG-CO A Reductase inhibitors for the treatment of sudden sensorineural hearing loss (SSHL), Medical Hypotheses 2002, 58(5),399-402
- Brechtelsbauer PB, Nuttall AL, Miller JM, Basal Nitric Oxide production in regulation of cochlear blood flow, Hear Res, 1994;77:38-42
- Byron J.Bailey& Jonas T. Johnson, İşitmenin Anatomi Ve Fiziyojisi, Periferik ve Santral İşitsel İşlevlerin Değerlendirilmesi, Baş ve Boyun Cerrahisi Otolaringoloji , 4. Baskı , Ankara 2011; 1883-1903,1927-1942
- Cai Q, Du X, Zhou B, Cai C, Effects of Simvastatin on plasma lipoproteins and hearing loss in apolipoprotein E gene –deficient mice ,ORL,2009;71: 244-250
- Canis M, Heigl F, Suckfuehl M, Fibrinogen/LDL apheresis is a promising rescue therapy for sudden sensorineural hearing loss, Clin Res Cardiol Suppl ,2012, 7:36–40
- Canis M, Olzowy B, Welz C, et al, Simvastatin and Ginkgo Biloba in the treatment of Subacute Tinnitus ; a retrospective study of 94 patients ; American Journal of Otolaryngology-Head and Neck Medicine and Surgery 2011;32:19-23
- Canis M, Schmid J, Olzowy B, et al, The influence of cholesterol on the motility of cochlear outer hair cells and the motor protein prestin ,Acta Otolaryngol, 2009,129(9):929-34
- Chung DY,Gannon RP,Mason K, Factors affecting the prevalence of Tinnitus, Audiology,1984,23:441-452
- Cumming Charles W. ,Flint Paul W. , Harker Lee A. ,Tinnitus ve Hiperakuzi, CummingsOtolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi,4. Baskı,Ankara 2007; sayfa;2832-2847
- Çelik O., Tinnitus, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi,2. Baskı, İzmir 2007;94-104
- Dağlı M, Karabulut H, İria A ve arkadaşları, Tinnitus Hastalarının Tinnitus Derece İndeksi İle Değerlendirilmesi, KBB ve BBC Dergisi,2007; 15(1):12-17
- Dauman R, Cazals Y. Auditory Frequency Selectivity and Tinnitus, ArchOtorhinolaryngol, 1989; 246: 252–255.13.
- Ertan Ç, Kısa Dönem Statin ve Ezetimib tedavilerinin sağlıklı bireylerde ayak bileği brakial indeks, yüksek sensitif C reaktif protein ve karotid intima media kalınlığına etkilerinin karşılaştırılması Tez çalışması,2007,3-8
- Feron O, Dessy C, Desager JP, et al, Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance , Circulation ,2001;103:113-118
- Glorioso N, Troffa C, Fligheddu F,et al,Effect of the HMG KOA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia, Hypertansion,1999;34:1281-1286

- Guitton M, Caston J, Ruel J, Johnson R, Salicylate induces tinnitus through activation of cochlear NMDA receptors, *The Journal of Neuroscience*, 2003, 23(9); 3944-3952
- Hazell, J. W. P., Wood, S.M., Cooper, H.R., Stephens, S.D.G., Corcoran, A.L, Coles, R.R. A *Clinical* 1985; 312-16
- Heller Aj. , Classification and Epidemiology of Tinnitus, *Otolaryngol Clin North Am* ,2003; 36(2); 239
- Hoke M, Pantev C, Lütkenhöner B, et al. ,Auditory cortical basis of Tinnitus , *Acta Otolaryngol (stockh)* 1991; 491 (suppl): 176-82
- Jastreboff PJ, Hazell JW, A Neurophysiological Approach to Tinnitus :Clinical implications , *Br J Audiol* 1993; 27: 7-17
- Jerger J, Jerger S, Measuring of hearing in adults, In paparella MM, Shumrick DA, eds, *Otolaryngology*, 2nd ed, Philadelphia, 1980; 1226
- Kuk FK, Tyler RS, Russell D and others, The Psychometric properties of a tinnitus handicap questionnaire, *Ear Hearing*, 1990; 11(6): 434
- Maron DJ, Fazio S, Linton MF, Current perspectives on Statins , *Circulation* 2000; 101: 207-213
- Meikle MB, Griest SE, Stewart BJ and others, Measuring the negative impact of tinnitus; a brief severity index, *Abstr Assoc Res Otolaryngol*, 1995, 167
- Mersedes F, Araujo S, Carlos A et al. Intratympanic Dexamethasone Injections as a Treatment for severe, Disabling Tinnitus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* , 2005; 131: 113-117.
- Meyerhoff WL., Cooper JC., Tinnitus ,in Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL, eds, *Otolaryngology*, 3rd ed., London, 1991; 1169-79
- Miller JM, Ren TY, Nuttall AL, Studies of inner ear blood flow in animals and human beings, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995, 112: 101-13
- Moller AR, Pathophysiology of Tinnitus, *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1984, 93: 39-44
- Moller AR. , Pathophysiology of tinnitus, *Otolaryngol Clin N Am*, 2003; 36: 249-266
- Nguyen TV, Brownell WE, Contribution of membrane cholesterol to outer hair cell lateral Wall stiffness, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998; 119: 14-10
- Noell CA, Mayerhoff WL, Tinnitus Diagnosis and treatment of this elusive symptom, *Geriatrics, ENT Series*, 2003; 58: 2; 28-34
- Olzowy B, Canis M, Hempel J-M, Mazurek B, Effect of atorvastatin on progression of sensorinöral hearing loss and tinnitus in the elderly; *Otology & Neurotology*, 2007, 28; 455-458
- Parnes SM, Current concept in the clinical management of patients with tinnitus, *Eur Arch Otorhinolaryngol* , 1997; 254: 406-9
- Peifer KJ, Rosen GP, Rubin AM, Tinnitus; Etiology and management , *Clin Geriatr Med*, 1999, 15(1), 193-204
- Rosenhall U, Karlsson AK, Tinnitus in Old Age , *Scand Audiol*, 1991; 20: 165-171
- Sancak Bedia, Cumhuriyet Meserret, Kulak Anatomisi, Fonksiyonel Anatomisi Baş Boyun ve İç Organlar 2. Baskı, Ankara , 2002 ; 88-94
- Sansoy V, Dislipidemilerin Tedavi Klavuzu, *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 2011, cilt 39; 1-72
- Sidman JD, Prazma J, Pulver SH, et al, Cochlea and Heart as end organs in small vessel disease, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988; 97: 9-13
- Smith G, Romanelli-Gobli M, Gray-Karagrigoriou E, Artz G, Complementary and Integrative Treatments Tinnitus, *Otolaryngol Clin N Am*, 2013 46; 389-408

Suckföll M, Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial, Lancet. 2002 Dec 7;360(9348):1811-7.

Syka J, Ouda L, Nachtigal P, Solichova D, Atorvastatin slows down deterioration of inner ear function with age in mice, *Neuroscience Letters*,2007, 411;112-116

Tamer ismet, Dabak Reşat,Tamer Gonca,Orbay Ekrem,Sargın Mehmet, Güncel Kılavuzlar Işığında Hiperlipidemi, *Aile Hekimliği dergisi*, 2008,cilt 2, sayı 3;6-10

Tangı Fatih, Öktenli Çağatay, Hiperlipidemi tanısı, *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2012;5(1):20-3

Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT, The Evolving Role of Statins in the Management of atherosclerosis,*JACC*,2000;35:1-10

Yılmaz İ, Akkuzu B, Çakmak Ö, ve ark. Misoprostol in the treatment oftinnitus: a double-blind study, *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2004 May;130:604-10